

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**RESPUESTA ANALGESICA Y EFECTOS SECUNDARIOS DE
LA MORFINA UTILIZADA PARA CONTROL DE DOLOR
POSTOPERATORIO EN UNA POBLACION DEL NORESTE DE
MEXICO Y SU ASOCIACION CON POLIMORFISMOS DEL GEN DEL
RECEPTOR OPIOIDE μ .**

POR

DRA. ANA MARIA ESPINOSA GALINDO

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

OCTUBRE 2008

“RESPUESTA ANALGESICA Y EFECTOS SECUNDARIOS DE LA MORFINA UTILIZADA PARA CONTROL DE DOLOR POSTOPERATORIO EN UNA POBLACION DEL NORESTE DE MÉXICO Y SU ASOCIACION CON POLIMORFISMOS DEL GEN DEL RECEPTOR OPIOIDE μ

Aprobación de la Tesis:

Dra. Sc. ROCIO ORTIZ LOPEZ
Director de Tesis

Dr. Med. ELOY CARDENAS ESTRADA
Co-Director de Tesis

Dr. Med. SANTOS GUZMAN LOPEZ
Miembro de la Comisión de Tesis

Dr. Med. OSCAR DE LA GARZA CASTRO
Miembro de la Comisión de Tesis

Dr. Med. OSCAR VIDAL GUTIERREZ
Miembro de la Comisión de Tesis

Dr. Med. DIONICIO A. GALARZA DELGADO
Subdirector de Estudios de Posgrado

Dr. Med. FRANCISCO BOSQUES PADILLA
Co-Asesor de Tesis

M. Sc. IRMA M. RIVERA MORALES
Co-Asesor de Tesis

**RESPUESTA ANALGESICA Y EFECTOS SECUNDARIOS DE
LA MORFINA UTILIZADA PARA CONTROL DE DOLOR
POSTOPERATORIO EN UNA POBLACION DEL NORESTE DE
MEXICO Y SU ASOCIACION CON POLIMORFISMOS DEL GEN DEL
RECEPTOR OPIOIDE μ**

Presentado por

Dra. Ana María Espinosa Galindo

**Este trabajo se realizó en el
Servicio de Anestesiología y Servicio de Terapéutica Quirúrgica del
Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y en
la Unidad de Diagnóstico Molecular del Departamento de Bioquímica
y Medicina Molecular de la Facultad de Medicina de la UANL**

**Dr. Med. DIONICIO PALACIOS RIOS
Jefe del Servicio de Anestesiología**

**Dra. Sc. ROCIO ORTIZ LOPEZ
Jefe de la Unidad de Diagnóstico Molecular
Director de Tesis**

DEDICATORIA

A Felipe:

Por apoyarme en las adversidades de mi profesión.

Por ser mi esposo, compañero y amigo.

Por amarme.

A mis padres:

Por enseñarme rectitud, honestidad y amor al trabajo.

Gracias por lo que soy.

A mis hermanos:

Por lo que hemos vivido juntos

A Dios:

Porque me ha dado fortaleza para seguir adelante en mi vida profesional.

A mi Alma Mater

Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” UANL

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Sc. Rocío Ortiz López, por su ayuda e interés en unir la investigación de áreas básicas con clínicas y por su apoyo en la dirección de esta tesis.

Al Dr. Med. Eloy Cárdenas Estrada, por su ayuda incondicional y por compartir su experto conocimiento en el análisis estadístico de este proyecto.

A la Dra. Sc. Margarita de la Luz Martínez Fierro y M. Sc. Idalia Garza Veloz por el tiempo dedicado a realizar la parte de laboratorio.

A la Pasante de Medicina Susan Cáceres Espinosa y al Dr. Paúl Alanís Reséndiz por su valiosa ayuda en la terminación de la tesis.

A las personas que de una u otra forma me ayudaron en el transcurso de este proyecto, para que esto fuera realidad.

GRACIAS a los pacientes que depositan en nosotros su confianza y nos permiten tratarlos, ayudándonos a ser mejores médicos.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
I. RESUMEN.....	16
II. INTRODUCCION.....	18
2.1 Generalidades.....	18
2.2 Antecedentes particulares.....	21
2.3 El receptor opioide μ (\square EN HUMANOS).....	23 28
2.4 \square Planteamiento del problema.....	29
2.5 Justificación.....	31
III. HIPOTESIS.....	31
3.1.1 Hipótesis Alterna1.....	31
3.1.2 Hipótesis Nula 0.....	32
IV. OBJETIVOS.....	32
4.1 Objetivo general.....	32

4.2	Objetivos específicos.....	34
		34
V.	PACIENTES Y METODOS.....	34
5.1	Diseño.....	34
5.2	Población de estudio.....	35
5.2.1	Pacientes.....	37
5.2.2	Tamaño de la muestra.....	39
5.2.3	Características de la población de estudio.....	39
5.3	Método.....	40
5.3.1	Toma de muestra.....	41
5.3.2	Signos vitales evaluados.....	41
5.3.3.	Signos clínicos evaluados.....	43
5.3.4.	Métodos de laboratorio.....	
5.4	Análisis genético y estadístico.....	44
VI.	RESULTADOS.....	84
VII	.DISCUSION.....	89
VIII.	CONCLUSIONES.....	90
		90
IX.	ANEXOS.....	90

9.1	Escala visual análoga (EVA).....	
9.2	Tabla registro de signos vitales.....	91
9.3	Escalas dicotómicas para náusea, vómito y prurito.....	92
9.4	Escala de depresión respiratoria.....	93
9.5	Escala de sedación de Ramsay.....	94
9.6	Carta de consentimiento informado.....	
9.7	Hoja de captura de datos.....	95

X. BIBLIOGRAFIA.....

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1.Polimorfismos con cambio de aminoácidos en la proteína.....	24
2.Frecuencias alélicas de polimorfismos en diferentes poblaciones ...	28
3.Análisis estadístico ANOVA para presión arterial sistólica	46
4.Análisis estadístico ANOVA para presión arterial diastólica.....	47
5.Análisis estadístico ANOVA para frecuencia cardiaca	47
6.Análisis estadístico ANOVA para frecuencia respiratoria	48
7.Análisis estadístico ANOVA para saturación de oxígeno	48
8.Análisis estadístico ANOVA para CO ₂ expirado	49
9.Parámetros clínicos evaluados	50
10.Análisis estadístico Ch ² para náusea	51
11.Análisis estadístico Ch ² para vómito	51
12.Análisis estadístico Ch ² para prurito	52
13.Análisis estadístico Ch ² para sedación	52
14.Registro de frecuencia de dolor de acuerdo a escala de EVA (dolor leve, dolor moderado y dolor intenso).....	54
15.Análisis estadístico Ch ² dolor a las 12 horas.	55
16.Análisis estadístico Ch ² dolor a las 24 horas.....	55
17.Diagnóstico molecular	57

18.Frecuencia de genotipos por género	58
19.Frecuencia de genotipos por edad	59
20.Frecuencia de genotipos por lugar de nacimiento	60
21.Frecuencia de genotipos por servicio quirúrgico.....	61
22.Análisis estadístico ANOVA por genotipo presión arterial sistólica a las 0, 12 y 24 horas.....	63
23.Análisis estadístico ANOVA por genotipo presión arterial diastólica a las 0, 12 y 24 horas	63
24.Análisis estadístico ANOVA por genotipo para frecuencia cardíaca a las 0, 12 y 24 horas	64
25.Análisis estadístico ANOVA por genotipo para frecuencia respiratoria a las 0, 12 y 24 horas	65
26.Análisis estadístico ANOVA por genotipo para saturación de oxígeno a las 0, 12 y 24 horas	66
27.Análisis estadístico ANOVA por genotipo para CO2 expirado a las 0, 12 y 24 horas	66
28.Análisis estadístico ANOVA para signos vitales evaluados posición 118 del gen OPRM1 genotipo A/A Resumen.....	68
29.Análisis estadístico ANOVA para signos vitales evaluados posición 118 del gen OPRM1 genotipo A/G Resumen.....	69
30 Análisis estadístico Ch ² para náusea a las 0, 12 y 24 horas.....	70
31 Análisis estadístico Ch ² para vómito a las 0, 12 y 24 horas	71
32 Análisis estadístico Ch ² para prurito a las 0, 12 y 24 horas.....	71

32 Análisis estadístico χ^2 para sedación a las 0, 12 y 24 horas.....	72
34 Análisis estadístico χ^2 para depresión respiratoria a las 0, 12 y 24 horas	72
35 Análisis estadístico χ^2 parámetros clínicos evaluados posición 118 del gen OPRM1 genotipo A/A Resumen.....	73
36 Análisis estadístico χ^2 parámetros clínicos evaluados posición 118 del gen OPRM1 genotipo A/G Resumen.....	74
37 Frecuencia de dolor posición 118 del gen ORM1 genotipos A/A, A/G y G/G.....	75
38 Análisis estadístico χ^2 posición 118 del gen OPRM1 genotipos A/A y A/G.....	76
39 Análisis estadístico χ^2 dolor leve.....	77
40 Análisis estadístico χ^2 dolor moderado.....	78
41 Análisis estadístico χ^2 dolor intenso.....	79
42 Análisis estadístico χ^2 para dolor A118A del gen OPRM1.....	80
43 Análisis estadístico χ^2 para dolor A118G del gen OPRM1.....	81
44 Análisis estadístico χ^2 para dolor 12 h. genotipos A/A vs. A/G....	82
45 Análisis estadístico χ^2 para dolor 24 h. genotipos A/A vs. A/G....	83

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Mutaciones del receptor opioide μ	25
2. Fórmula para el cálculo del tamaño de muestra.....	36

ABREVIATURAS

μ OR: Receptor opioide μ

OPRM1: Gen del receptor opioide μ en el exón 1

A118G: Posición 118 del gen en el DNA, genotipo A/G

SNC: Sistema Nervioso Central

PGH: Proyecto del Genoma Humano

SNPs: Polimorfismos de Nucleótido Simple

DNA: Ácido desoxirribonucleico

A: Adenina

G: Guanina

C: Citosina

T: Timina

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

EDTA: Ácido Etilen Diamino Tetraacético

EVA: Escala Visual Análoga

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

TSNTE: 10 mM Tris-HCl a pH 8.0, 1% SDS, 100 mM NaCl y 2% 100X-Triton, 1 mM EDTA

Homocigoto Normal: W/W o A/A

Heterocigoto: W/M o A/G

Homocigoto mutado: M/M o G/G

ANOVA: Análisis de Varianza

Ch²: Chi al cuadrado

PAS: Presión Arterial Sistólica

PAD: Presión arterial diastólica

FC: Frecuencia cardiaca

FR: Frecuencia respiratoria

Sat. O₂: Saturación de oxígeno

CO₂ Expirado: Bióxido de carbono expirado

A/A: Adenina/Adenina

A/G: Adenina/Guanina

G/G: Guanina/Guanina

COAH: Coahuila

N. L.: Nuevo León

S. L. P.: San Luis Potosí

TAMPS: Tamaulipas

CAPITULO I

RESUMEN

La respuesta farmacológica a la administración de cualquier medicamento, así como la generación de sus efectos colaterales, se sabe que están determinados por factores de la droga, como su estructura química, y su interacción con medicamentos concomitantes, además de factores del paciente como la edad y funcionalidad de sus órganos, sin embargo, recientemente se ha estudiado el papel de la genética en la variabilidad de dichos efectos farmacológicos.^{1,2}

La respuesta a los opioides varía ampliamente tanto en la eficacia analgésica como en el desarrollo de los efectos colaterales². En los humanos, el receptor para los opioides, denominado μ (μ OR), está codificado en el locus OPRM 1 del cromosoma 6 (receptor opioide μ de la morfina). Este receptor es el sitio de acción de numerosos péptidos opioides endógenos como son las endorfinas y las encefalinas, así como de los analgésicos opioides más frecuentemente usados para el control de la analgesia postoperatoria como son la morfina y el fentanilo ^{3,4,5}.

Las diferencias interindividuales en la respuesta farmacológica a la morfina se han atribuido a variaciones en la secuencia de los genes de dicho receptor. El estudio de la secuencia genómica del OPRM1 ha logrado identificar más de 100 polimorfismos. En la región codificante hay alrededor de 20 polimorfismos descritos a lo largo del gen OPRM 1. De ellos, cinco se han asociado a cambios en la función de la proteína; el resto solo se han identificado como polimorfismos sin efecto funcional aparente. La variante A118G ha sido la más estudiada y según el grupo étnico, se ha encontrado en una frecuencia de entre el 10.5 a 48.5%.^{6,7,8,9,10.}

El propósito de este estudio fue determinar la frecuencia de 5 polimorfismos del gen OPRM1, que conducen a cambios funcionales en la proteína y correlacionar la presencia de estos polimorfismos con la calidad de la respuesta analgésica a la morfina o la protección a efectos colaterales posteriores a su administración, en un grupo de pacientes del noreste de México con dolor postoperatorio

CAPITULO II

INTRODUCCION

2.1 GENERALIDADES

Lo que mayor ansiedad genera en todo paciente que va a ser intervenido quirúrgicamente, es el dolor que pudiera sufrir en el período postoperatorio.

El dolor es una percepción compleja en la que influyen experiencias previas y el contexto en el que se produce la estimulación dolorosa.¹¹ Sí bien no se puede hablar de un centro específico de procesamiento de la información dolorosa, el conjunto de todas las estructuras involucradas daría lugar a una matriz de estructuras neuronales formada por diversas áreas aportando cada una de ellas un aspecto de la percepción.

Se conoce que los opiáceos como la morfina ó la codeína ejercen un potente efecto analgésico. La administración de morfina u otros opioides actúan directamente en determinadas regiones del encéfalo, por ejemplo en la

sustancia gris alrededor del acueducto de Silvio en el mesencéfalo, produciendo una poderosa analgesia.

Se han identificado diversos tipos de receptores (μ , κ y δ) localizados en la sustancia gris del mesencéfalo, en el bulbo raquídeo y en el cuerno dorsal medular, estructuras claramente involucradas en la regulación del dolor. También se han aislado estos receptores en otras localizaciones del sistema nervioso no relacionadas directamente con el dolor, lo que explica los efectos colaterales de la administración de los opiáceos.^{12,13}

La morfina, al igual que el resto de los analgésicos opioides, se une a receptores específicos en diversos sitios dentro del sistema nervioso central, modificando la percepción del dolor y la respuesta emocional. Los mecanismos de acción de la morfina son notablemente diversos y consisten en analgesia, sensación de bienestar y placer, alterando la liberación de varios neurotransmisores de los nervios aferentes sensitivos al estímulo doloroso, los cuales pueden ser parcialmente responsables de los efectos analgésicos. Los factores genéticos también influyen en la eficacia de un medicamento como en la posibilidad de un efecto adverso.^{14.}

La morfina ejerce su actividad agonista principalmente en los receptores μ y en menor medida en los receptores κ . Los receptores se encuentran ampliamente distribuidos a lo largo del sistema nervioso central (SNC),

especialmente en la corteza cerebral, la corteza límbica, en el tálamo interno, el cuerpo estriado, el hipotálamo y el cerebro medio, así como en el asta dorsal de la médula espinal.¹²

Los receptores μ se encuentran en el cerebro y en la medula, con concentraciones máximas en la sustancia gris alrededor del acueducto de Silvio en el mesencéfalo, en la sustancia gelatinosa de Rolando y en el asta posterior de la médula espinal. Esta posee una colección densa de receptores de opiáceos de manera que la analgesia provocada por los opiáceos en el receptor μ es dependiente de la dosis.

La morfina, cuando se administra por vía neuroespinal, puede favorecer una analgesia más prolongada comparada con la administración intravenosa, intramuscular y subcutánea. Sin embargo, los efectos adversos a nivel del SNC, se han asociado al utilizar esta vía, sobre todo la depresión respiratoria tardía (24 horas posterior a la administración). Estos efectos se han relacionado a la gran circulación de los plexos venosos peridurales y el flujo espinal. La solubilidad a lípidos y el grado de ionización de la morfina también juegan un papel importante en el principio y duración de la analgesia y de los efectos del SNC.^{15,16}

La vida media de eliminación de morfina está dentro de un rango de 39 a 249 minutos; las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo después de una dosis epidural de 2 a 6 mg se han reportado de 50 hasta 250 veces más que las concentraciones plasmáticas. Los niveles de morfina en el líquido

cefalorraquídeo son detectables a los 15 minutos y se prolonga hasta 20 horas después de la administración de 2 mg. de morfina.¹⁷

La morfina es hidrofílica y atraviesa poco y con lentitud la duramadre, quedando en el líquido cefalorraquídeo por mucho tiempo. La migración rostral (ascendente) es el principal temor de los anestesiólogos al usar morfina como analgésico, planteando el mayor riesgo de depresión respiratoria tardía debida a la posterior diseminación cefálica en el líquido cefalorraquídeo. La depresión respiratoria tardía aparece de 6 a 12 horas posteriores a la administración espinal ó epidural. La depresión respiratoria está en relación con la dosis; al administrar 2 y 4 mg de morfina epidural no se observaron cambios en el CO₂ expirado, no así al administrar 10 mg. Investigaciones recientes reportan incidencias de depresión respiratoria del 0.2% en algunos casos y del 1.9 a 2.3% en otros.^{2,14,18,19,20.}

2.2 ANTECEDENTES PARTICULARES

Se han evaluado diferencias étnicas en la respuesta a la morfina; los latinos podrían ser más susceptibles a los efectos secundarios de la morfina que los caucásicos.^{21,22.}

Los clínicos han observado que existen diferencias interindividuales en la respuesta farmacológica a los analgésicos opioides no solo en relación al

control del dolor, sino también en los efectos colaterales que se presentan y en los perfiles de tolerancia.²³

Las causas potenciales de dicha variabilidad dependen por un lado de la naturaleza del medicamento y de las interacciones de este con otros compuestos, y por el otro, de las características del individuo (edad, estado nutricional, función renal y hepática, etc). Sin embargo, a pesar de haber considerado la importancia de estas variables, es reconocido que existe un componente genético en cada individuo que contribuye dramáticamente a esta variabilidad.








Con la secuenciación del Proyecto del Genoma Humano (PGH) mas de 1.4 millones de polimorfismos (variantes) de nucleótido simple (SNPs) fueron identificados. De estos, aproximadamente 60,000 polimorfismos están localizados en regiones codificantes (que van a traducirse a proteína y que pueden alterar la función de esta). Algunos de estos SNPs ya han sido asociados con cambios sustanciales en el metabolismo o efecto de medicamentos y otros están siendo utilizados para predecir la respuesta a ellos. Debido a que la mayoría de los efectos de las drogas están determinados por la interrelación entre los productos de los genes (receptores, enzimas y proteínas transportadoras, etc.) y la farmacodinámica del medicamento, se ha intensificado el interés por el área de la farmacogenómica.

El objetivo de este trabajo, fue analizar los polimorfismos del receptor opioide μ , que han mostrado tener un efecto funcional en la proteína. Este receptor es el principal blanco para agentes analgésicos de importancia clínica, como morfina, fentanilo y drogas relacionadas, dichos polimorfismos se han asociado con la heterogenicidad en la percepción y umbral del dolor.²⁴. Es interesante conocer la frecuencia y el comportamiento de estos polimorfismos en una muestra de la población mexicana.

2.3 EL RECEPTOR DE OPIOIDES μ , (EN HUMANOS)

Es una proteína cuyo gen esta codificado por el locus OPRM1, localizado en el cromosoma 6, en la región 6q24-25.del DNA, Bond en 1998 reportó más de 20 polimorfismos distribuidos en el promotor, en la región codificante y en los intrones del gen OPRM1 y de éstos, 10 se encuentran localizados en los exones (región codificante) y de ellos, 7 originan cambios de aminoácidos. Estudios funcionales de las proteínas han mostrado que aparentemente solo 5 de las 7 variantes analizadas se han asociado a cambios en la función de la proteína (Tabla1).

Polimorfismos que implican cambios de aminoácidos en la proteína

Tabla 1.	POSICIÓN	LOCALIZACIÓN EN EL GEN	CAMBIO DE AMINOÁCIDO	FRECUENCIA
	-1045 A/G	5'UTR	—	~1.4%
	-995 C/A	5'UTR	—	NA
	-692 G/C	5'UTR	—	4.3%
	-554 G/A	5'UTR	—	NA
	-488 G/T	5'UTR	—	NA
	-254 A/C	5'UTR	—	<1%
	-236 A/G	5'UTR	—	<1%
	-172 G/T	5'UTR	—	11.4%
	-133 C/T	5'UTR	—	<1%
	-111 C/T	5'UTR	—	~1.4%
	-54 G/T	5'UTR	—	NA
	-38 C/A	5'UTR	—	1.4%-5%
	17 C/T	Exon 1	6 Ala/Val	6.6%-19% 
	24 G/A	Exon 1	Synonymous	~2.0%
	118 A/G	Exon 1	Asn/Asp	9.2%-13.9% 
	440 C/G	Exon 2	Ser/Cys	<1% 
	454 A/G	Exon 2	152 Asn/Asp	~1.4%
	IVS2+31 G/A	Intron 2	—	14.3%
	IVS2+106 T/C	Intron 2	—	~1.4%
	IVS2+397 T/A	Intron 2	—	~1.4%
	IVS2+438 G/A	Intron 2	—	~4.3%
	IVS2+480 T/C	Intron 2	—	NA
	IVS2+534 C/T	Intron 2	—	<1%
	IVS2+691 C/G	Intron 2	—	40%-45%
	779 G/A	Exon 3	260 Arg/His	<1% 
	794 G/A	Exon 3	265 Arg/His	<1% 
	802 T/C	Exon 3	268 Ser/Pro	<1% 
	820 G/A	Exon 3	274 Asp/Asn	<1% 
	942 G/A	Exon 3	Synonymous	<1%
	/S3+37 A/C	Intron 3	—	NA
	401 G/C	3'UTR	—	~2.9%

NA: indica que ese polimorfismo no fue estudiado, la flecha roja indica los 7 polimorfismos que implican cambio de aminoácido en la proteína

Estos polimorfismos ocasionan cambios de aminoácidos en la proteína de manera que ha sido fácil valorar las variaciones en la expresión y función de

éste receptor, de tal manera que muchos de los trabajos realizados sobre la caracterización de los polimorfismos en el receptor opioide apoyan la idea de que este gen es uno de los principales candidatos que contribuyen a las diferencias en la respuesta al tratamiento con opioides ² (Figura 1).

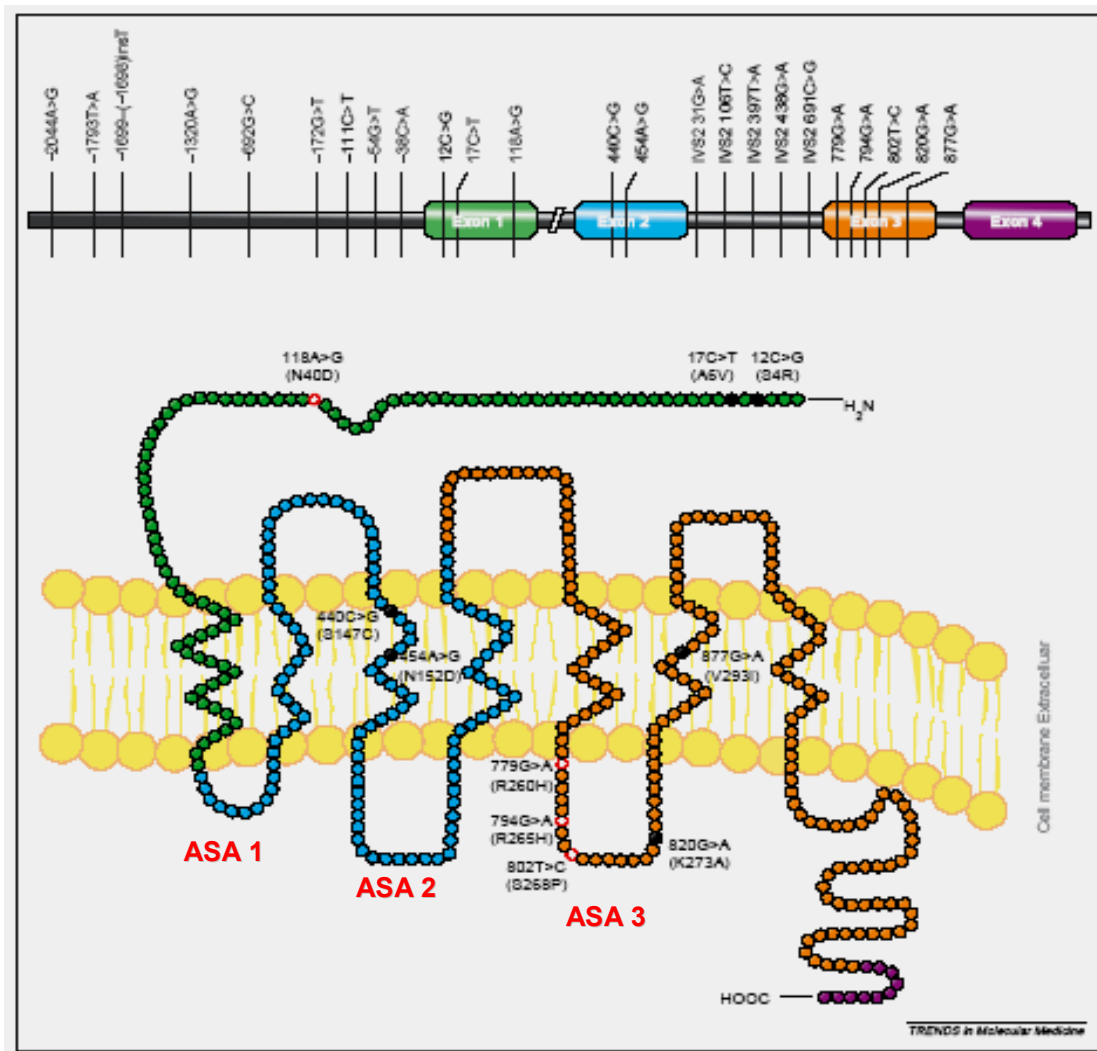


Figura 1: Mutaciones (polimorfismos) reportados en el Receptor de Opioides μ . Se muestra su localización en el gen (parte superior) y a nivel de la proteína (parte inferior). Los aminoácidos están representados en pequeños círculos coloreados de acuerdo al color del exón que lo codifica (gen en la parte superior). Los círculos negros representan cambios frecuentes en la proteína que no se han asociado a cambios en la función. Los círculos rojos representan cambios con consecuencia funcional.²

De los 5 polimorfismos que si afectan la función del receptor, el más prevalente ha sido la sustitución del nucleótido Adenina (A) por Guanina (G) en la posición 118 del gen OPRM1 (A118G). Este cambio de nucleótido predice un cambio de aminoácido a nivel de la proteína en un sitio importante de N-glucosilación. A esta variante del receptor se le denomina N40D y se ha asociado a aumento en la afinidad a endorfinas. Este SNP presenta una frecuencia alélica de aproximadamente del 10.5 al 48.5% en las poblaciones estudiadas.^{2,10,25.}

Los otros polimorfismos que se han evidenciado que inducen cambio en la función se localizan en la tercera asa intracelular de la proteína, y se han reportado en una frecuencia menor del 1%. Sin embargo aunque no son muy frecuentes, se ha observado que cuando más de uno de estos polimorfismos están presentes, pueden implicar cambios funcionales en el receptor. Estos son el polimorfismo: **802T>C** y el **820G>A** que codifican para receptores mutantes **S268P** y **K273A**, que resultan con un 75% de reducción de la eficacia a opioides, el polimorfismo **454A>G** codifica para la proteína **N152D** y que se ha asocia a una expresión significativamente menor comparada con la proteína nativa; y los polimorfismos **779G>A** y **794G>A** que codifican para las variantes **R260H** y **A265T** respectivamente, que resultan en disminución de la respuesta espontánea del receptor. Para el resto de los polimorfismos encontrados, aún no se han reportado alteraciones funcionales o de unión al ligando.^{2,25.} Cuando se analiza la capacidad de unión del ligando al receptor no se observaron

cambios importantes entre alguna de las variantes comparadas con la capacidad de unión de la proteína nativa (wild type).

Varios autores han realizado estudios de frecuencias de los polimorfismos en diferentes poblaciones, y reportaron que la distribución de los alelos es diferente dependiendo del grupo étnico estudiado (Tabla 2). Por ejemplo, la presencia del alelo mutado para el polimorfismo A118G, existen frecuencias contrastantes como las reportadas por Bond 1998. en una población africana-americana tan bajas como del 1.6%; mientras que Gelernter 1999. en una población japonesa lo reporta en una frecuencia del 48.5%. Lo que nos indica la gran variabilidad de este polimorfismo, dependiendo de la población en estudio.^{26,27,28.}

No existen referencias sobre estudios de frecuencias de polimorfismos del gen OPRM1 en poblaciones mexicanas o hispanas, a excepción de un trabajo que se hizo sobre la asociación del gen OPRM1 con la dependencia a alcohol por Bergen 1997.^{29.} Este trabajo analizó la frecuencia de los polimorfismos C17T y A118G del receptor e incluyó a dos grupo de indígenas americanos, un grupo maya de la península Yucateca, en México y un grupo Rondonian Surui del Amazonas, en Brazil y los consideraron como un grupo único y lo denominaron “nativos americanos del suroeste”; donde no encuentran la presencia del polimorfismo C17T y reportaron el polimorfismo A118G en una frecuencia del 16.3%(Tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia de variantes alélicas de los polimorfismos C17T y A118G en el Receptor Opiode μ , en humanos, en diferentes poblaciones²³.

Ethnicity or population	C17T		A118G		
	Bond et al. (1998)	Gelernter et al. (1999)	Bergen et al. (1997)	Bond et al. (1998)	Gelernter et al. (1999)
European American (Caucasian)	0.019 (52)	0.008 (470)	0.105 (100)	0.115 (52)	0.141 (543)
African American	0.210 (31)	0.140 (143)		0.016 (31)	0.028 (144)
Hispanic	0.037 (67)	0.011 (46)		0.142 (67)	0.117 (47)
Southwest Native American			0.163 (367)		
Finnish Caucasian			0.122 (324)		
Ethiopian		0.080 (49)			0.170 (49)
Bedouin		0.050 (43)			0.080 (43)
Ashkenazi		0.016 (93)			0.210 (93)
Japanese		none observed (35)			0.485 (34)

Nota: Los números entre paréntesis representa al número de sujetos en los cuales se encontró la presencia del alelo mutado. Tomado de: *LaForge KS y cols. 2000*

2.4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El dolor postoperatorio continúa siendo uno de los principales desafíos para el anestesiólogo. A pesar de que se cuenta con numerosos medicamentos analgésicos, el ofrecer una analgesia segura con buenos resultados y bajo costo requiere pensar en los analgésicos opioides. Los opioides continúan siendo opciones poderosas en la terapia del dolor, pero la variabilidad observada en la eficacia de estos medicamentos así como en los efectos secundarios entre los diferentes pacientes puede ser una importante limitante para el tratamiento adecuado en muchos de los casos. La identificación de polimorfismos en el gen OPRM1, algunos de ellos asociados con cambios en su función, los hace considerar como uno de los principales candidatos que contribuyen a las diferencias en la respuesta al tratamiento con opioides.

El propósito del presente estudio fue asociar alguno o la combinación de algunos polimorfismos de gen OPRM1 con los efectos adversos ocasionados con la administración de analgésicos opioides. De esta manera, se podría definir en forma preventiva, cuales sujetos no son candidatos a la administración de estos medicamentos y a aquellos pacientes que pudieran requerir mayor cantidad de opioide para producir mejor respuesta analgésica.

2.5 JUSTIFICACIÓN.

El dolor es el síntoma que más angustia al paciente en el período postoperatorio. El tratamiento efectivo del dolor con analgésicos adecuados permite que el paciente tenga una recuperación más temprana. La identificación de los polimorfismos en el OPRM1 se han asociado a variaciones en la función de la proteína. Fue de especial interés en este proyecto conocer la presencia en nuestra población de los polimorfismos del receptor opioide μ de los cuales se han encontrado 20 a lo largo del gen, de éstos 10 se encuentran dentro de la región codificadora (exones), de los cuales 7 cambian la estructura de la proteína y solamente 5 logran alterar su función: 118 A>G, 362 C>G, 779 G>A, A794 G>A, 802T>C, determinar si alguno de ellos (o combinaciones entre ellos) pueden utilizarse como predictores de una respuesta anormal a la morfina, ya sea en su eficacia para el control del dolor o bien para el desarrollo de efectos colaterales como son la depresión respiratoria u otros de menor trascendencia.

como: náusea, vómito, prurito ó sedación De confirmar lo anterior, nos permitirá seleccionar al mejor candidato para beneficiarse del efecto analgésico de la morfina en el control del dolor postoperatorio, sin el riesgo de efectos indeseables que puedan poner en peligro su vida.

CAPITULO III

HIPOTESIS

3.1 HIPOTESIS ALTERNA 1:

La presencia de polimorfismos del receptor opioide μ de una muestra de pacientes del noreste de México con dolor postoperatorio, está asociada a una pobre respuesta analgésica a la morfina y a una menor frecuencia e intensidad de efectos secundarios.

3.2 HIPOTESIS NULA 0:

La presencia de polimorfismos del receptor opioide μ de una muestra de pacientes del noreste de México con dolor postoperatorio, no está asociada a una pobre respuesta analgésica a la morfina y a una menor frecuencia e intensidad de efectos secundarios.

CAPITULO IV

OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL:

Determinar la frecuencia de cinco polimorfismos que afectan la función del receptor opioide μ y valorar su posible asociación con la respuesta analgésica y la presencia de efectos secundarios, en una muestra de la población del noreste de México.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

4.2.1 Se estudió un grupo de 50 pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente de forma electiva. El procedimiento quirúrgico se realizó con anestesia neuroaxial epidural y a quienes al final de la cirugía se les administró morfina por el cateter epidural para analgesia postoperatoria, para establecer un banco de DNA genómico a partir de la extracción de sangre periférica.

4.2.2 Se Identificaron los polimorfismos del gen del receptor opioide μ en las muestras de DNA genómico extraído y se comparó su distribución con las reportadas por otros grupos.

4.2.3 Se relacionó la presencia de uno o varios de los polimorfismos del receptor opioide μ analizados, con la respuesta a la analgesia y la presencia de efectos colaterales

CAPITULO V

PACIENTES Y METODOS

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:

Es un estudio experimental, cegado parcial a los investigadores, no aleatorizado, comparativo, longitudinal y prospectivo.

5.2 POBLACION DEL ESTUDIO

5.2.1 Pacientes

El universo de estudio fueron los pacientes que llegaron en el período preoperatorio al Servicio de Terapéutica Quirúrgica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la UANL. programados para cirugía electiva.

No se incluyó un grupo control adicional.

A los 50 pacientes incluidos en este estudio se les tomó una muestra de sangre de vena periférica de 5 ml y fue enviada anticoagulada con EDTA a la Unidad de Diagnóstico Molecular. Se realizó extracción y purificación del DNA por técnica de TSNTE y etanol. El DNA purificado se amplificó por la técnica de PCR, llevándose a cabo la genotificación por medio de iniciadores de la replicación (primers) y sondas taqman, (Applied Biosystems) obteniéndose el diagnóstico molecular de 5 polimorfismos del receptor opioide μ en cada una de las muestras. De los 5 polimorfismos estudiados que alteran la función de la proteína se llevo a cabo el análisis molecular en 3 de ellos: posiciones 118, 779 y 794. Las posiciones 362 y 802 no aplicaron en el ensayo. Se analizaron también la frecuencia de patrones Homocigoto Silvestre (W/W), Heterocigoto (W/M) y Homocigoto Mutado (M/M).

5.2.2 Tamaño de muestra

La muestra a estudiar se calculó utilizando la fórmula para comparación de proporciones, del programa SPSS, a partir de la cifra de registro de quirófano de 529 pacientes masculinos y 697 pacientes femeninos que ingresaron al Servicio de Terapéutica Quirúrgica en el año 2005 y fueron operados con anestesia neuroaxial epidural.

Para determinar el número de pacientes a estudiar se utilizó la siguiente fórmula, en relación a la presencia de náusea y vómito en el postoperatorio, sin

la administración de morfina (22%) y la frecuencia de náusea y vómito con el uso de morfina para el control del dolor (30%)

Con estos datos, el cálculo del tamaño de la muestra, se realizó mediante la fórmula:

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{(1 - P_1) / P_1 + (1 - P_2) / P_2}{(\ln(1 - \varepsilon))^2}$$

Donde el valor se obtiene de la distribución normal estándar en función de la seguridad $(1-\alpha)$ elegida para el estudio.

En particular para una seguridad de 95%, se tiene que $z_{1-\alpha/2} = 1.96$

P1 = Porcentaje de pacientes con náusea y vómito en el postoperatorio y la administración de morfina

P2 = Porcentaje de pacientes con náusea y vómito en el postoperatorio sin la administración de morfina

E = Precisión real del 50% ó 0.5 y $(\ln(1-0.5)) = 0.480453$

Z $(1-\alpha/2) = 1.96$ y al cuadrado es = 3.88416

			G	
	P1	$(1-P1)/P1$	$(PP1+PP2)$	
PP1	0.3	2.333	5.879	TOTAL
	P2	$(1-P2)/P2$	$(PP1+PP2)/(\ln(1-E))^2$	47
PP2	0.22	3.545	12.236	

Muestra a estudiar n = 47

5.2.3 Características de la población de estudio

A) Criterios de inclusión:

- 1.- Pacientes mexicanos.
- 2.- Personas de cualquier género.
- 3.- Entre 18 y 65 años.
- 4.- Cirugías electivas de diferente especialidad que se realizaron con anestesia epidural.
- 5.- Otorgaron su consentimiento firmado para participar en el estudio.

B) Criterios de exclusión:

Pacientes con:

- 1.- Enfermedad pulmonar tipo EPOC o enfisema.
- 2.- Historia de alergia a opioides (fentanilo y morfina)

3.- Antecedentes de drogadicción

4.- Uso de medicamentos que son depresores del Sistema Nervioso

Central:

sedantes

antihistamínicos

psicotrópicos

inhibidores de la monoamino-oxidasa

fenotiazinas

butirofenonas

antidepresivos tricíclicos

neurolépticos

5.- Nivel de hemoglobina menor de 10 gr/dL.

6.- Creatinina sérica > 1.4 mg./dL

7.- Insuficiencia hepática severa: bilirrubina >3mg/dL, albúmina <3g/dL
tiempo de protrombina prolongado >6 seg, encefalopatía, desnutrición y
ascitis.

8.- Tiempos de coagulación prolongados.

9.- Pacientes operados de cavidad abdominal .

10.- Se negaron a firmar la carta de consentimiento.

C) Criterios de eliminación:

1.- Pacientes en los que se revertió el efecto de la morfina.

2.- Durante el transoperatorio con anestesia epidural fue necesario
continuar con anestesia general.

- 3.- Pacientes que presentaron náusea y vómito antes y durante el procedimiento quirúrgico
- 4.- Sangrado transoperatorio que ocasionó inestabilidad hemodinámica.
- 5.- Expediente incompleto
- 6.- No apego del paciente al protocolo.
- 7.- Que el paciente se rehusara a continuar con el protocolo

5.3 MÉTODOS

5.3.1 Toma de muestra

Los pacientes fueron seleccionados de acuerdo a su ingreso en el período preoperatorio del Servicio de Terapéutica Quirúrgica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la UANL.

Los pacientes seleccionados y que firmaron su carta de consentimiento para participar en el estudio. Al llegar al quirófano fueron monitorizados con EKG (electrocardiograma), oxímetro de pulso y esfigmomanómetro automático.

Ya en el quirófano, la tesista tomó la muestra de 5 ml sangre /EDTA del área dorsal de la mano (previa asepsia de la región). El residente de anestesiología asignado a la sala quirúrgica llevó la muestra a la Unidad de Diagnóstico Molecular del Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular de la Facultad de Medicina de la UANL. (La tesista fue responsable de la

logística del protocolo: toma de muestra sanguínea y supervisar que fueran llevadas al laboratorio).

Después de la toma, se procedió a realizar la anestesia neuroaxial epidural con la técnica habitual: paciente en decúbito lateral con técnica aséptica se preparó el área dorsal que comprende de la región torácica 8 hasta la región sacra; se localizó el espacio intervertebral lumbar L2-L3 y con la prueba de la pérdida de resistencia ó de Dogliotti ³⁰ se localizó el espacio epidural; se administró el anestésico local (lidocaína) necesario para un adecuado nivel anestésico de acuerdo al tipo de cirugía según la Escala de Bromage ³¹, se colocó el catéter epidural se fijó con tela adhesiva; se colocó al paciente en posición de decúbito dorsal, para continuar con el procedimiento quirúrgico; al término de la cirugía se le administró una dosis única de morfina de acuerdo a la fórmula del Dr. Ochi G. $-0.0107 \times \text{edad} + 1.85$ se diluyó con el anestésico local bupivacaína al 25% hasta completar 5 ml.³².

5.3.2 Signos vitales evaluados

Después de la administración de morfina, se monitorizaron los siguientes signos vitales a las 0, 2, 4, 6, 12 y 24 horas:

- a) Presión arterial
- b) Frecuencia cardiaca
- c) Frecuencia respiratoria.
- d) Saturación de oxígeno
- e) Bióxido de carbono expirado

5.3.3 Signos clínicos evaluados

Se evaluó la percepción del dolor por medio de la Escala Visual Análoga (EVA)^{9,33,34,35}

Esta escala se encuentra validada y aceptada en investigación de anestesia. (Capítulo VII, Anexo 1).

Se vigiló la presencia o ausencia de los siguientes efectos colaterales:

- 1) Náusea
- 2) Vómito
- 3) Prurito
- 4) Sedación
- 5) Depresión respiratoria

Los cuales fueron evaluados mediante escalas dicotómicas, escala de depresión respiratoria³⁶ y escala de sedación de Ramsay.³⁷ (Capítulo IX)

5.3.4 Métodos de laboratorio^{38,39,40.}

Los estudios moleculares fueron realizados por la Unidad de Diagnóstico Molecular del Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular de la Facultad de Medicina de la UANL de la siguiente manera:

- a) A partir de cada una de las muestras (5 ml. de sangre) de los sujetos en estudio, la extracción del DNA genómico se realizó utilizando la técnica de TSNTE que se basa en lisis celular y precipitación del DNA con etanol. El DNA obtenido se cuantificó mediante fluorometría y se ajustó a una concentración de 100 ng/ μ l.
- b) Se hizo el diseño de los oligonucleótidos que permitieron amplificar, mediante la reacción en cadena de polimerasa (técnica de PCR), las regiones donde se localizan los polimorfismos a estudiar.
- c) Se obtuvieron iniciadores de la replicación (primers) y sondas específicas para realizar el análisis mediante sondas TaqMan en PCR en tiempo real.
- d) Se determinó la frecuencia de los patrones: homocigotos silvestre (W/W), heterocigotos (W/M) y homocigotos mutados (M/M), en el grupo de individuos estudiados. Posteriormente se clasificaron aquéllos pacientes que tuvieron respuesta secundaria a la aplicación del medicamento y los que no la tuvieron. Las frecuencias encontradas se correlacionaron con los hallazgos clínicos y farmacológicos obtenidos durante el estudio^{27,28,29}

5.4 ANALISIS GENETICO Y ESTADISTICO

Se hizo una relación de la presencia de las mutaciones y su respuesta analgésica a la morfina, así como la frecuencia e intensidad de efectos secundarios (náusea, vómito, prurito, sedación y depresión respiratoria) y cambios en los signos vitales (presión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y bióxido de carbono expirado), comparado con aquellos pacientes que no portaron tal polimorfismo.

Los signos vitales consideradas variables paramétricas fueron analizadas estadísticamente utilizando la prueba de *t* de Student y ANOVA. El dolor y los síntomas fueron consideradas variables no paramétricas; el análisis estadístico se hizo utilizando la prueba de Chi^2 con un nivel de significancia α $p = 0.05$ y razón de momios con un intervalo de confianza de 95%

CAPITULO VI

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 50 pacientes de los cuales 30 (60%) fueron del género femenino y 20 (40%) del género masculino. El rango de edades fue de 18 a 65 años con una mediana de 44.5. La totalidad de los pacientes fueron tratados en el Hospital Universitario de la UANL, referidos de diferentes estados del noreste del país. Sus lugares de origen fueron: estado de Nuevo León n=35 (70%), San Luís Potosí n=6 (12%), Tamaulipas n=5 (10%) y Coahuila n=4 (8%). En relación al Servicio Quirúrgico que realizó el procedimiento del paciente, Ginecología n=24 (48%), Traumatología n=17 (34%), Cirugía General n=6 (12%) y Urología n=3 (6%).

Se evaluaron los siguientes signos vitales:

- 1) Presión arterial
- 2) Frecuencia cardiaca
- 3) Frecuencia respiratoria
- 4) Saturación de oxígeno
- 5) Bióxido de carbono expirado y

Los parámetros clínicos evaluados fueron:

- 1) Náusea
- 2) Vómito
- 3) Prurito
- 4) Sedación
- 5) Depresión respiratoria
- 6) Analgesia

Las evaluaciones se hicieron a las 0, 2, 4, 6, 12 y 24 horas posteriores a la administración de la morfina.

Las pruebas estadísticas utilizadas de acuerdo a los parámetros a evaluar y al tipo de distribución fueron: Prueba de χ^2 con un nivel de significancia α $p = 0.05$ y razón de momios con un intervalo de confianza de 95%. Para el análisis global las pruebas estadísticas utilizadas fueron la Prueba de ANOVA y t de Student para los parámetros de distribución normal.

ANALISIS ESTADISTICO DE SIGNOS CLINICOS EVALUADOS

Los resultados del análisis estadístico de los **signos vitales** evaluados demuestran que en la **presión arterial diastólica, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y bióxido de carbono expirado** hubo una diferencia estadísticamente significativa en las tomas

registradas a las diferentes horas y no se observó en la **presión arterial sistólica**. (Tablas 3 a 8)

PRESION ARTERIAL SISTOLICA						
Horas	0	2	4	6	12	24
n	50	50	50	50	50	50
Media	121.94	129.14	126.02	121.08	120.30	123.10
Des. Est.	16.44	14.89	15.31	16.06	11.81	14.53

NO HUBO DIFERENCIA ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVA

Tabla 3. Presión arterial sistólica [mmHg]. Tiempo de medición en horas (Horas, 0,2,4,6,12,24); Número de observaciones (n); Promedio (Media) y Desviación Estándar (Des. Est.)

Análisis estadístico: ANOVA

PRESION ARTERIAL DIASTOLICA

Horas	0	2	4	6	12	24
n	50	50	50	50	50	50
Media	69.60	73.60	73.36	74.50	72.92	72.70
Des. Est.	11.32	9.37	8.69	7.77	7.36	10.26

DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA $p=0.044838$

Tabla 4. Presión arterial diastólica [mm.Hg]. Tiempo de medición en horas (Horas, 0,2,4,6,12,24); Número de observaciones (n); Promedio (Media) y Desviación Estándar (Des. Est.)

Análisis estadístico: ANOVA

FRECUENCIA CARDIACA						
Horas	0	2	4	6	12	24
n	50	50	50	50	50	50
Media	67.44	68.38	75.82	78.98	80.88	82.18
Des. Est.	12.05	13.47	18.36	16.17	12.97	13.74

DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA $p<0.00001$

Tabla 5. Frecuencia cardiaca [lpm]. Tiempo de medición en horas (Horas, 0,2,4,6,12,24); Número de observaciones (n); Promedio (Media) y Desviación Estándar (Des. Est.)

Análisis estadístico: ANOVA

FRECUENCIA RESPIRATORIA						
Horas	0	2	4	6	12	24
n	50	50	50	50	50	50
Media	14.86	15.80	17.26	18.44	17.86	18.00
Des. Est.	2.94	3.23	3.37	2.68	3.37	3.84

DIFERENCIA ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVA $p < 0.00001$

Tabla 6. Frecuencia respiratoria [cpm]. Tiempo de medición en horas (Horas, 0,2,4,6,12,24); Número de observaciones (n); Promedio (Media) y Desviación Estándar (Des. Est.)

Análisis estadístico: ANOVA

SATURACION DE OXIGENO						
Horas	0	2	4	6	12	24
n	50	50	50	50	50	50
Media	98.68	98.38	97.80	97.02	96.86	97.38
Des. Est.	1.45	1.60	2.31	1.98	2.39	1.55

DIFERENCIA ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVA $p < 0.00001$

Tabla 7. Saturación de Oxígeno [% Saturación]. Tiempo de medición en horas (Horas, 0,2,4,6,12,24); Número de observaciones (n); Promedio (Media) y Desviación Estándar (Des. Est.)

Análisis estadístico: ANOVA

CO₂ EXPIRADO						
Horas	0	2	4	6	12	24
n	50	50	50	50	50	50
Media	39.58	41.70	42.48	42.04	41.42	39.04
Des. Est.	5.87	6.25	6.02	5.78	5.37	4.62

DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA $p=0.015617$

Tabla 8. CO₂ Expirado [ml/min]. Tiempo de medición en horas (Horas, 0,2,4,6,12,24); Número de observaciones (n); Promedio (Media) y Desviación Estándar (Des. Est.)

Análisis estadístico: ANOVA

ANALISIS ESTADISTICO DE PARAMETROS CLINICOS EVALUADOS

Los **parámetros clínicos** evaluados fueron náusea, vómito prurito, sedación y depresión respiratoria se llevó el registro de ellos a las 0, 2, 4, 6, 12 y 24 horas posterior a la administrada la morfina. Los resultados del análisis estadístico de los **parámetros clínicos** evaluados en este estudio demuestran que en relación a **náusea, prurito y depresión respiratoria** no hubo una diferencia estadísticamente significativa, mientras que para **vómito y sedación** sí la hubo (Tabla 9 a 13)

PARAMETROS CLINICOS EVALUADOS							
HORAS	0	2	4	6	12	24	
PACIENTES	50	50	50	50	50	50	
Náusea	n	3	2	4	8	9	2
Vómito		0	2	5	5	8	0
Prurito		0	1	2	4	4	2
Sedación *		10	4	1	1	1	0
Dep. Resp.		0	1	0	0	0	0

Tabla 9. Parámetros clínicos evaluados. Náusea, Vómito Prurito, Sedación y Depresión Respiratoria. Número de eventos (n);Tiempo de medición en horas(Horas, 0,2,4,6,12,24) Sedación* (3 - Escala de Ramsay)

NAUSEA			
50 Pacientes	n	0 vs 12 horas 3 vs 9	No sig. (Yates) 0.064
		0 vs 24 horas 3 vs 2	No Sig
		12 vs 24 horas 9 vs 2	Sí sig. p = 0.0253

Tabla 10. Náusea. 50 pacientes. Comparación del número de eventos (n). Tiempo de medición en horas ((0 vs 12, 0 vs 24 y 12 vs 24 horas.)

Análisis estadístico: χ^2

VOMITO			
50 Pacientes	n	0 vs 12 horas 0 vs 8	Sí sig. p = 0.0032
		0 vs 24 horas 0 vs 0	No Sig
		12 vs 24 horas 8 vs 0	Sí sig. p = 0.0032

Tabla 11. Vómito. 50 pacientes. Comparación de número de eventos (n). Tiempo de medición en horas (0 vs 12, 0 vs 24 y 12 vs 24 horas.)

Análisis estadístico: χ^2

PRURITO			
50 Pacientes	n	0 vs 12 horas 0 vs 4	No sig. (Yates)
		0 vs 24 horas 0 vs 2	No Sig
		12 vs 24 horas 4 vs 2	No sig.

Tabla 12. Prurito. 50 pacientes. Comparación de número de eventos (n).Tiempo de medición en horas (0 vs 12, 0 vs 24 y 12 vs 24 horas.)

Análisis estadístico: χ^2

SEDACION			
50 Pacientes	n	0 vs 12 horas 10 vs 1	Sí sig. (Yates) p = 0.01006
		0 vs 24 horas 10 vs 0	Sí Sig. (Yates) p = 0.0027
		12 vs 24 horas 1 vs 0	No sig.

Tabla 13. Sedación. 50 pacientes. Comparación de número de eventos (n).Tiempo de medición en horas (0 vs 12, 0 vs 24 y 12 vs 24 horas.)

Análisis estadístico: χ^2

La evaluación del **dolor** de acuerdo a la Escala Visual Análoga (EVA) (Capítulo IX) fue realizada a las 0, 2, 4, 6, 12 y 24 horas. A las 24 horas posteriores de la administración de morfina, el 26% de los pacientes continuaban refiriendo algún tipo de dolor. Los pacientes con dolor moderado o intenso recibieron una dosis analgésica intravenosa de rescate (morfina 1 mg.).

Los pacientes con dolor leve recibieron analgésico solo si el paciente lo solicitaba o estaba de acuerdo, algunos de ellos el dolor no les impedía comer, hablar por teléfono, ver televisión o leer.

A las **0 horas**, (al llegar al área de recuperación), 4 pacientes tuvieron dolor leve, ninguno tuvo dolor moderado o dolor intenso, a las **2 horas**, de administrada la morfina, 4 pacientes tuvieron dolor leve, 2 pacientes tuvieron dolor moderado y 1 dolor intenso, a las **4 horas**, 7 pacientes refirieron dolor leve, 3 dolor moderado y 3 dolor intenso, a las **6 horas**, el dolor leve se presentó en 7 pacientes, el dolor moderado en 3 y el dolor intenso en 1 paciente, a las **12 horas**,. 5 pacientes tuvieron dolor leve, 1 paciente dolor moderado y 3 pacientes dolor intenso y a las **24 horas**, cuándo se esperaba que ya hubiera pasado el efecto de la morfina 5 pacientes refirieron dolor leve, 7 dolor moderado y 1 dolor intenso. (Tabla 14)

		DOLOR							
		HORAS	0	2	4	6	12	24	TOTAL
50 Pacientes	Leve EVA 1 - 2	n	4	4	7	7	5	5	32
	Moderado EVA 3 - 6		0	2	3	3	1	7	16
	Intenso EVA 7 - 10		0	1	3	1	3	1	9

Tabla 14. Dolor clasificado de acuerdo a la escala de EVA en leve, moderado e intenso. Número de eventos (n).Tiempo de medición en horas (Horas 0,2,4,6,12,24)

Al hacer el análisis estadístico utilizando χ^2 del dolor leve, moderado e intenso, clasificado de acuerdo a la escala de EVA seleccionando las 12 y 24 horas. Se obtuvo, que a las 12 horas no se registro diferencia estadísticamente significativa entre el dolor leve, moderado e intenso; pero el análisis a las 24 horas y al comparar el dolor leve vs. dolor intenso y dolor moderado vs. dolor intenso sí hubo una diferencia estadísticamente significativa en ellos, pero no así cuando se comparó el dolor leve vs. dolor moderado (Tabla 15 y 16).

DOLOR a las 12 HORAS			
Leve = 5 EVA 1 - 2	Moderado = 1 EVA 3 - 6	Intenso = 3 EVA 7 - 10	n = 9
No hay diferencia significativa entre ellos			

Tabla 15. Dolor a las 12 horas. Número de eventos (n). Comparación del número de eventos de acuerdo a la escala de dolor (EVA) leve, moderado intenso

Análisis estadístico: χ^2

DOLOR A LAS 24 HORAS			
Leve = 5 EVA 1 - 2	Moderado = 7 EVA 3 - 6	Intenso = 1 EVA 7 - 10	n = 13
Dolor leve vs. Dolor moderado	p = 0.70473	No significativo	
Dolor leve vs. Dolor intenso	p = 0.01207	Sí significativo	
Dolor moderado vs. Dolor intenso	p = 0.02909	Sí significativo	

Tabla 16. Dolor a las 24 horas. Número de eventos (n). Comparación del número de eventos de acuerdo a la escala de dolor (EVA) leve, moderado intenso

Análisis estadístico: χ^2

DIAGNOSTICO MOLECULAR

De los 5 polimorfismos estudiados que alteran la función de la proteína se llevo a cabo el análisis molecular en 3 de ellos: posiciones 118, 779 y 794. En las posiciones 362 y 802 no aplicó el ensayo.

Se analizaron también la frecuencia de patrones Homocigoto Normal (W/W), Heterocigoto (W/M) y Homocigoto Mutado (M/M).

El análisis molecular reportado en las posiciones 118, 779 y 794 del gen OPRM1 fue: para la posición 118: 33 pacientes homocigotos normales A/A (66%), 16 fueron heterocigotos A/G (32%) y 1 paciente fue homocigoto mutado G/G (2%).

Para las posiciones 779 y 794, los 50 pacientes fueron: homocigotos normales A/A (100%), ningún paciente fue heterocigoto A/G (0%) ni homocigoto mutado G/G (0%). (Tabla 17)

DIAGNOSTICO MOLECULAR			
Genotipos	A/A	A/G	G/G
118	33 (66%)	16 (32%)	1 (2%)
779	50 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
794	50 (100%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabla 17. Diagnóstico molecular. Posición 118, 779 y 794 del gen OPRM1 Número de pacientes con genotipo A/A, A/G y G/G. Valores absolutos y relativos (%).

En relación al género en la posición 118 del gen OPRM1 se reportaron para homocigoto normal A/A n=33: 18 mujeres y 15 hombres, para heterocigoto A/G n=16: 11 mujeres y 5 hombres y para homocigoto mutado G/G n=1: 1 mujer y 0 hombres (Tabla18).

GENERO			
GENOTIPO	n	MUJERES	HOMBRES
A/A	33	18	15
A/G	16	11	5
G/G	1	1	0
	50	30	20

Tabla 18. Género. Posición 118 del gen OPRM1, Genotipo A/A, A/G y G/G; Número de pacientes (n)

Para la edad se hicieron 3 grupos de acuerdo a la posición 118 del gen OPRM1: de 18 a 32, de 33 a 49 y de 50 a 65 años. Lo reportado en el grupo de 18 a 32 años fue: homocigotos normales A/A 11 pacientes, heterocigotos A/G 4 pacientes y para homocigoto mutado G/G 1 paciente, para el grupo comprendido entre 33 y 49 años fueron: para homocigotos normales A/A 9 pacientes, 4 pacientes para heterocigotos A/G y no hubo homocigoto mutado G/G y para los paciente comprendidos entre 50 y 65 años fueron 13 homocigotos normales A/A, 18 heterocigotos A/G y ninguno fue homocigoto mutado G/G (Tabla 19).

GRUPO DE EDAD				
GENOTIPO	n	18 – 32 Años	33 – 49 años	50 – 65 Años
A/A	33	11	9	13
A/G	16	4	4	8
G/G	1	1	0	0
	50	16	13	21

Tabla 19. Grupo de edad. Posición 118 del gen OPRM1, Genotipo A/A, A/G y G/G; Número de pacientes (n)

Los pacientes eran originarios del noreste de México, de acuerdo a la posición 118 del gen OPRM1 y a su lugar de origen la distribución quedó de la siguiente manera; 35 pacientes originarios del estado de Nuevo León fueron: 24 homocigotos normales A/A, 10 heterocigotos A/G y 1 homocigoto mutado G/G. Los 6 pacientes originarios del estado de San Luis Potosí fueron 2 homocigotos normales A/A, 4 heterocigotos A/G. Los 5 pacientes originarios del estado de Tamaulipas fueron 4 homocigotos normales A/A y 1 heterocigoto A/G y del estado de Coahuila resultaron 3 homocigotos normales A/A y 1 heterocigoto A/G. En ninguno de estos últimos 3 estados hubo homocigotos mutados G/G (Tabla20).

LUGAR DE NACIMIENTO					
GENOTIPO	n	COAH.	N. L.	S. L. P.	TAMPS.
A/A	33	3	24	2	4
A/G	16	1	10	4	1
G/G	1	0	1	0	0
	50	4	35	6	5

Tabla 20. Lugar de nacimiento. Posición 118 del gen OPRM1, Genotipo A/A, A/G y G/G; Número de pacientes (n). Estado de procedencia (Coahuila = COAH.; Nuevo León = N. L.; San Luis Potosí = S. L. P., Tamaulipas = TAMPS.

En relación al Servicio Quirúrgico, de los 50 pacientes estudiados por Cirugía General, 6 con genotipo A/A, ninguno fue genotipo A/G o G/G; 24 pacientes por Ginecología, 15 con genotipo A/A, 9 con genotipo A/G y ninguno G/G; 17 pacientes por Traumatología, 11 con genotipo A/A, 5 con genotipo A/G, y uno con genotipo G/G; y 3 pacientes por Urología, uno fue genotipo A/A, 2 con genotipo A/G y ninguno G/G. (Tabla 21)

SERVICIO QUIRURGICO					
GENOTIPO	n	Cirugía General	Ginecología	Traumatología	Urología
A/A	33	6	15	11	1
A/G	16	0	9	5	2
G/G	1	0	0	1	0
	50	6	24	17	3

Tabla 21. Servicio quirúrgico. Posición 118 del gen OPRM1, Genotipo A/A, A/G y G/G; Número de pacientes de acuerdo al servicio de procedencia (n)

DIAGNOSTICO MOLECULAR Y ANALISIS ESTADISTICO DE SIGNOS

VITALES EVALUADOS

Al hacer el análisis estadístico de los signos vitales evaluados en la posición 118 del gen OPRM1 teniendo para el genotipo A/A una n=33 pacientes y para el genotipo A/G una n=16 pacientes; el genotipo G/G por tener n=1 se excluyó por no aplicar análisis estadístico.

Se utilizó Análisis de Varianza realizándose Media y Desviación estándar, se realizaron comparaciones a las 0, 12 y 24 horas por ser las más relevantes, encontrándose los siguientes resultados: Para la **presión arterial sistólica y presión arterial diastólica** no hubo una diferencia estadísticamente significativa al hacer la comparación en los tres diferentes horarios de medición entre los 2 genotipos A/A y A/G (Tabla 22 y 23).

PRESION ARTERIAL SISTOLICA

HORAS		0	12	24
A/A n = 33	Media	123.21	120.91	124.39
	Des. Est.	17.19	10.73	16.09
A/G n = 16	Media	119.81	120.31	120.63
	Des. Est.	15.49	13.47	11.24
Significancia Estadística		No Sig.	No Sig.	No Sig.

Tabla 22. Presión arterial sistólica [mmHg]. Posición 118 del gen OPRM1, Genotipo A/A, A/G; Número de pacientes (n); Tiempo de medición en horas (Horas, 0, 12 y 24); Promedio (Media) y Desviación Estándar (Des. Est.). No es estadísticamente Significativo (No Sig)

Análisis estadístico: ANOVA.

PRESION ARTERIAL DISTOLICA				
HORAS		0	12	24
A/A n = 33	Media	69.48	72.48	72.73
	Des. Est.	12.36	6.78	10.39
A/G n = 16	Media	70.19	74.63	72.81
	Des. Est.	9.50	8.02	10.64
Significancia Estadística		No Sig.	No Sig.	No Sig.

Tabla 23. Presión arterial diastólica [mmHg]. Posición 118 del gen OPRM1, Genotipo A/A, A/G; Número de pacientes (n); Tiempo de medición en horas (Horas, 0,12 y 24); Promedio (Media) y Desviación Estándar (Des. Est.). No es estadísticamente significativo (No Sig.).

Análisis estadístico: ANOVA.

En el análisis de la **frecuencia cardíaca**, se encontró una diferencia estadísticamente significativa al comparar entre los dos genotipos A/A y A/G a las 0, 12 y 24 horas. (Tabla 24)

FRECUENCIA CARDIACA				
HORAS		0	12	24
A/A n =33	Media	65.24	79.48	81.45
	Des. Est.	13.57	13.01	13.73
A/G n =16	Media	71.94	84.81	84.94
	Des. Est.	7.00	12.17	13.35
Significancia Estadística		Sí Sig. p = 0.027	Sí Sig. p = 0.029	Sí Sig p = 0.047.

Tabla 24. Frecuencia cardíaca [lpm]. Posición 118 del gen OPRM1, Genotipo A/A, A/G; Número de pacientes (n); Tiempo de medición en horas (Horas, 0,12 y 24); Promedio (Media) y Desviación Estándar (Des. Est.). Sí es estadísticamente significativo (Sí Sig.)

Análisis estadístico: ANOVA

En el análisis estadístico de la **frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y bióxido de carbono expirado** no se encontró una diferencia estadísticamente significativa al hacer las comparaciones entre los 2 genotipos A/A y A/G en los tres diferentes horarios. (Tabla 25 a 27).

FRECUENCIA RESPIRATORIA				
HORAS		0	12	24
A/A n = 33	Media	14.79	18.18	18.18
	Des. Est.	3.04	3.04	3.15
A/G n = 16	Media	14.81	17.38	17.63
	Des. Est.	2.81	4.05	5.18
Significancia Estadística		No Sig.	No Sig.	No Sig.

Tabla 25. Frecuencia respiratoria [cpm]. Posición 118 del gen OPRM1, Genotipo A/A, A/G; Número de pacientes (n); Tiempo de medición en horas (Horas, 0,12,24); Promedio (Media) y Desviación Estándar (Des. Est.). No es estadísticamente Significativo (No Sig)

Análisis estadístico: ANOVA

SATURACION DE OXIGENO

HORAS		0	12	24
A/A n = 33	Media	98.70	96.67	97.21
	Des. Est.	1.49	2.52	1.52
A/G n = 16	Media	98.63	97.06	97.56
	Des. Est.	2.81	2.08	1.55
Significancia Estadística		No Sig.	No Sig.	No Sig.

Tabla 26. Saturación de oxígeno [% Saturación]. Posición 118 del gen OPRM1, Genotipo A/A, A/G; Número de pacientes (n); Tiempo de medición en horas (Horas, 0,12 y 24); Promedio (Media) y Desviación Estándar (Des. Est.). No es estadísticamente Significativo (No Sig)

Análisis estadístico: ANOVA

CO₂ EXPIRADO				
HORAS		0	12	24
A/A n = 33	Media	40.12	41.97	39.58
	Des. Est.	5.76	5.34	4.26
A/G N = 16	Media	38.38	39.94	37.56
	Des. Est.	6.28	5.32	5.05
Significancia Estadística		No Sig.	No Sig.	No Sig.

Tabla 27. CO₂ Expirado [ml/min]. Posición 118 del gen OPRM1, Genotipo A/A, A/G; Número de pacientes (n); Tiempo de medición en horas (Horas,0,12 y 24); Promedio (Media) y Desviación Estándar (Des. Est.). No es estadísticamente Significativo (No Sig)

Análisis estadístico: ANOVA

Al comparar los genotipos A/A vs A/G utilizando la Prueba “t” de Student, entre los horarios seleccionados: 0 vs 12, 0 vs 24 y 12 vs 24 horas, el análisis estadístico dió los siguientes resultados: se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la **presión arterial diastólica (PAD)** en 0. vs 24 horas. en el genotipo A/A; en **frecuencia cardiaca (FC)** a las 0 vs 12 horas. y 0 vs 24 horas. en los genotipo A/A y A/G; para **frecuencia respiratoria (FR)** la diferencia se presentó en 0 vs 12 horas. en los genotipos A/A y A/G y 0 vs 24 horas solo en el genotipo A/A; para **saturación de oxígeno (Sat. O₂)** la diferencia se presentó en 0 vs 12 horas. en el genotipo A/A. La **presión arterial diastólica, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno** regresaron a parámetros basales a las 24 horas. En **presión arterial sistólica (PAS) y bióxido de carbono expirado (CO₂ Exp.)** no se observaron cambios estadísticamente significativos en ambos genotipos. (Tabla 28 y 29).

Posición 118 del gen OPRM1

Genotipo A/A

33 Pacientes

Signos Vitales	0 vs 12 horas	0 vs 24 horas	12 vs 24 horas
PAS	No Sig	No Sig	No Sig
PAD	No Sig	$p = 0.0472$	No Sig
FC	$p < 0.00001$	$p < 0.00001$	No Sig
FR	$p < 0.00001$	$p < 0.00001$	No Sig
Sat O ₂	$p = 0.00002$	No Sig	No Sig
CO ₂ Exp.	No Sig	No Sig	No Sig

Tabla 28. Signos vitales evaluados. Posición 118 del gen OPRM1, Genotipos A/A, Presión Arterial Sistólica (PAS), Presión Arterial Diastólica (PAD), Frecuencia Cardíaca (FC), Frecuencia Respiratoria (FR), Saturación de Oxígeno (Sat. O₂) y Bióxido de Carbono Expirado (CO₂ Exp) Comparación de las tomas registradas en las diferentes horas (0 vs. 12, 0 vs. 24 y 12 vs. 24 horas).

Análisis Estadístico: ANOVA

Posición 118 del gen OPRM1

Genotipo A/G

16 Pacientes

Signos Vitales	0 vs 12 horas	0 vs 24 horas	12 vs 24 horas
PAS	No Sig	No Sig	No Sig
PAD	No Sig	No Sig	No Sig
FC	$p < 0.0013$	$p < 0.0023$	No Sig
FR	$p = 0.0305$	No Sig	No Sig
Sat. O ₂	No Sig	No Sig	No Sig
CO ₂ Exp.	No Sig	No Sig	No Sig

Tabla 29. Signos vitales evaluados. Posición 118 del gen OPRM1, Genotipo A/G, Presión Arterial Sistólica (PAS), Presión Arterial Diastólica (PAD), Frecuencia Cardíaca (FC), Frecuencia Respiratoria (FR), Saturación de Oxígeno (Sat. O₂) y Bióxido de carbono expirado (CO₂ Exp). Comparación de las tomas registradas en las diferentes horas (0 vs. 12, 0 vs. 24 y 12 vs. 24 horas).

Análisis Estadístico: ANOVA

DIAGNOSTICO MOLECULAR Y ANALISIS ESTADISTICO DE PRAMETROS CLINICOS EVALUADOS

Al hacer el análisis estadístico de los parámetros clínicos evaluados en la posición 118 del gen OPRM1 teniendo para el genotipo A/A una n=33 pacientes y para el genotipo A/G una n=16 pacientes; el genotipo G/G por tener n=1 se excluyó por no aplicar análisis estadístico. Se utilizó χ^2 , realizándose comparaciones a las 0,12 y 24 horas por ser las más relevantes, encontrándose los siguientes resultados: Para la **náusea, vómito, prurito, sedación y depresión respiratoria** no hubo una diferencia estadísticamente significativa al hacer la comparación en los tres diferentes horarios de medición entre los 2 genotipos A/A y A/G. (Tabla 30)

NAUSEA					
GENOTIPO	Pacientes		0 horas	12 horas	24 horas
A/A	33	n	2	5	1
A/G	16	n	1	4	1
Significancia Estadística			No Sig	No Sig.	No Sig.

Tabla 30. Náusea. Posición 118 del gen OPRM1, Genotipos A/A y A/G. Número de eventos (n).Tiempo de medición en horas (Horas, 0,12 y 24). Análisis Estadístico: χ^2

VOMITO					
GENOTIPO	Pacientes		0 horas	12 horas	24 horas
A/A	33	n	0	4	0
A/G	16	n	0	4	0
Significancia Estadística			No Sig	No Sig.	No Sig.

Tabla 31. Vómito. Posición 118 del gen OPRM1, Genotipos A/A y A/G. Número de eventos (n).Tiempo de medición en horas (Horas, 0,12 y 24). Análisis Estadístico: Ch²

PRURITO					
GENOTIPO	Pacientes		0 horas	12 horas	24 horas
A/A	33	n	0	4	1
A/G	16	n	0	0	0
Significancia Estadística			No Sig	No Sig.	No Sig.

Tabla 32. Prurito. Posición 118 del gen OPRM1, Genotipos A/A y A/G. Número de eventos (n).Tiempo de medición en horas (Horas, 0,12,24.) Análisis Estadístico: Ch²

SEDACION					
GENOTIPO	Pacientes		0 horas	12 horas	24 horas
A/A	33	n	9	1	0
A/G	16	n	2	0	0
Significancia Estadística			No Sig	No Sig.	No Sig.

Tabla 33. Sedación. Posición 118 del gen OPRM1, Genotipos A/A y A/G. Número de eventos (n).Tiempo de medición en horas (Horas, 0,12 y 24).

Análisis Estadístico: Ch²

DEPRESION RESPIRATORIA					
GENOTIPO	Pacientes		0 horas	12 horas	24 horas
A/A	33	n	0	0	0
A/G	16	n	0	0	0
Significancia Estadística			No Sig	No Sig.	No Sig.

Tabla 34. Depresión Respiratoria. Posición 118 del gen OPRM1, Genotipos A/A y A/G. Número de eventos (n).Tiempo de medición en horas (Horas, 0,12 y 24.)

Análisis Estadístico: Ch²

Al comparar el genotipo A/A en la posición 118 del gen OPRM1 utilizando la Prueba de Ch², el análisis estadístico dio los siguientes resultados: se encontró una diferencia estadísticamente significativa en **sedación** al comparar 0 vs 12 y

0 vs 24 horas. En **náusea, vómito, prurito y depresión respiratoria** no hubo diferencia estadísticamente significativa en los genotipos A/A y A/G al comparar 0 vs 12, 0 vs 24 y 12 vs 24 horas. (Tabla35)

Posición 118 del gen OPRM1
Genotipo A/A
33 Pacientes

SINTOMAS	0 vs 12 horas	0 vs 24 horas	12 vs 24 horas
Náusea	2 vs 5 No Sig	2 vs 1 No Sig	5 vs 1 No Sig
Vómito	0 vs 4 No Sig (Yates)	0 vs 0 No Sig	4 vs 0 No Sig (Yates)
Prurito	0 vs 4 No Sig (Yates)	0 vs 1 No Sig	4 vs 1 No Sig (Yates)
Sedación	9 vs 1 p = 0.01626 (Yates)	9 vs 0 p < 0.00411 (Yates)	1 vs 0 No Sig
Dep. Resp.	0 vs 0 No Sig	0 vs 0 No Sig	0 vs 0 No Sig

Tabla 35. Parámetros clínicos evaluados. Posición 118 del gen OPRM1, Genotipo A/A. Náusea, Vómito, Prurito, Sedación y Depresión Respiratoria. Comparación de lo eventos registrados en las diferentes horas (0 vs 12, 0 vs 24 y 12 vs 24 horas).

Análisis Estadístico: Ch²

Al comparar el genotipo A/G en la posición 118 del gen OPRM1 utilizando la Prueba de χ^2 el análisis estadístico dio los siguientes resultados: En **náusea, vómito, prurito, sedación y depresión respiratoria** no hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar 0 vs 12, 0 vs 24 y 12 vs 24 horas. (Tabla36).

POSICION 118 del gen OPRM1
Genotipo A/G
16 PACIENTES

SINTOMAS	0 vs 12 horas	0 vs 24 horas	12 vs 24 horas
Náusea	1 vs 4 No Sig.	1 vs. 1 No Sig.	4 vs 1 No Sig.
Vómito	0 vs 4 No Sig. (Yates)	0 vs 0 No Sig.	4 vs 0 No Sig. (Yates)
Prurito	0 vs 0 No Sig.	0 vs 0 No sig.	0 vs 0 No Sig.
Sedación	2 vs 0 No Sig..	2 vs 0 No Sig.	0 vs 0 No Sig.
Dep. Resp.	0 vs 0 No Sig.	0 vs 0 No Sig.	0 vs 0 No Sig.

Tabla 36. Parámetros clínicos evaluados. . Posición 118 del gen OPRM1, Genotipo A/G. Náusea, Vómito, Prurito, Sedación y Depresión Respiratoria Comparación de lo eventos registrados en las diferentes horas (0 vs 12, 0 vs 24 y 12 vs 24 horas).

Análisis Estadístico: χ^2

Los resultados en la evaluación del dolor con la Escala Visual Análoga (EVA) y clasificándolo de acuerdo al genotipo A/A, A/G o G/G en la posición 118 del gen OPRM1, fueron los siguientes:

DOLOR										
GENOTIPO	PACIENTES	EVA		0h	2h	4h	6h	12h	24h	TOTAL
A/A	33	Leve	n	4	4	6	5	4	4	27
		Moderado		0	2	1	2	1	5	11
		Intenso		0	1	1	1	2	1	6
A/G	16	Leve		0	0	1	2	1	1	5
		Moderado		0	0	2	1	0	2	5
		Intenso		0	0	2	0	1	0	3
G/G	1	Leve		0	0	0	0	0	0	0
		Moderado		0	0	0	0	0	0	0
		Intenso		0	0	0	0	0	0	0

Tabla 37. Dolor clasificado de acuerdo a la escala de EVA en Leve. Moderado e Intenso. Posición 118 del gen OPRM1, Genotipo A/A, A/G y G/G. Número de eventos de dolor (n).

Después de que se registró la presencia de dolor con diferente intensidad y en los diferentes horarios, se hizo un análisis estadístico de ellos teniendo para el genotipo A/A n=33 pacientes y para el genotipo A/G n=16 pacientes, el genotipo G/G por tener n=1 se excluyó del grupo por no aplicar análisis estadístico

Cuando se analizó la presencia de dolor, para el genotipo A/A con una n=33 pacientes, la presencia de dolor fue: dolor leve n=27 de 33 pacientes, dolor moderado n=11 de 33 pacientes y dolor intenso n=6 de 33 pacientes con un total n 44 a las 0, 2, 4, 6, 12 y 24 hrs., y para el genotipo A/G con una n=16; el dolor se presentó leve n=5 de 16 pacientes, dolor moderado n=5 de 16 pacientes y dolor intenso n=3 de 16 pacientes, con un total n=13, a las 0, 2, 4, 6, 12 y 24 horas. Al hacer el análisis estadístico se encontró que si hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ellos (Tabla 38).

DOLOR		
Posición 118 del gen OPRM1		
A/A	44/99 (44.4%)	p = 0.02347
A/G	13/48 (27.1%)	

Tabla 38. Dolor clasificado de acuerdo a la escala de EVA. Posición 118 del gen OPRM1, Genotipo A/A y A/G
Análisis Estadístico: Ch²

Al hacer el análisis estadístico con χ^2 para evaluar el **dolor leve** entre los 2 genotipos A/A n=33 y A/G n=27, en la posición 118 del gen OPRM1, se obtuvo que sí hay una diferencia estadísticamente significativa entre ellos con una $p = 0.00124$. (Tabla 39)

Posición 118 del gen OPRM1		
DOLOR LEVE		
A/A	27/33 (81.8%)	p = 0.00124
A/G	5/16 (29.4%)	

Tabla 39. Dolor Leve de acuerdo a la escala de EVA.

Posición 118 del gen OPRM1, Genotipo A/A y A/G

Análisis Estadístico: χ^2

Al evaluar el **dolor moderado**, y al hacer el análisis estadístico con χ^2 entre los 2 genotipos A/A y A/G en la posición 118 del gen OPRM1, no hubo una diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 40)

Posición 118 del gen OPRM1		
DOLOR MODERADO		
A/A	11/33 (33.3%)	No Significativo
A/G	5/16 (29.4%)	

Tabla 40. Dolor Moderado de acuerdo a la escala de EVA.

Posición 118 del gen OPRM1, Genotipo A/A y A/G

Análisis Estadístico: χ^2

El análisis estadístico con χ^2 del **dolor intenso**, entre los 2 genotipos A/A y A/G en la posición 118 del gen OPRM1 no se encontró una diferencia estadísticamente significativa de este síntoma. (Tabla 41).

Posición 118 del gen OPRM1		
DOLOR INTENSO		
A/A	6/33 (18.1%)	No Significativo
A/G	3/16 (18.8%)	

Tabla 41. Dolor Intenso de acuerdo a la escala de EVA.

Posición 118 del gen OPRM1, Genotipo A/A y A/G

Análisis Estadístico: χ^2

Después se hizo un análisis del genotipo A/A en la posición 118 del gen OPRM1 entre las diferentes intensidades de dolor, teniendo para el dolor leve una n=27, el dolor moderado una n=11 y para el dolor intenso una n=6. Al sumar todas las intensidades de dolor nos dio una n=44. Al hacer la comparación del dolor leve vs dolor moderado, el dolor leve vs dolor intenso, el análisis estadístico nos dio que hay una diferencia estadísticamente significativa entre ellos, no así cuando se comparó dolor moderado vs dolor intenso. (Tabla 42)

Posición A118A del gen OPRM1		
DOLOR		
LEVE = 27 EVA 1-2	MODERADO = 11 EVA 3- 6	INTENSO = 6 EVA 7 - 10
n = 44		

Dolor leve vs. Dolor moderado	p = 0.00057	Si significativo
Dolor leve vs. Dolor intenso	p < 0.00001	Si significativo
Dolor moderado vs. Dolor intenso	No significativo	

Tabla 42 Dolor clasificado de acuerdo a la escala de EVA. Posición 118 del gen OPRM1, Genotipo A/A, Número de eventos de dolor (n). Comparación del número de eventos de acuerdo a la escala de dolor (EVA) leve, moderado e intenso

Análisis Estadístico: Ch²

Al hacer el análisis en la posición 118 del gen OPRM1 del genotipo A/G n=13 de acuerdo a la presencia de diferentes intensidades de dolor: dolor leve n=5, dolor moderado n=5 y dolor intenso n=3. El análisis estadístico nos dio que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre ellos, cuando se analizó el dolor leve vs. dolor moderado, dolor leve vs. dolor intenso y dolor moderado vs. dolor intenso. (Tabla 43)

Posición A118G del gen OPRM1		
DOLOR		
LEVE = 5 EVA 1 - 2	MODERADO = 5 EVA 3 – 6	INTENSO = 3 EVA 7 – 10
n = 13		

Dolor leve vs. Dolor moderado	No significativo
Dolor leve vs. Dolor intenso	No significativo
Dolor moderado vs. Dolor intenso	No significativo

Tabla 43. Dolor clasificado de acuerdo a la escala de EVA. Posición 118 del gen OPRM1, Genotipo A/G, Número de eventos de dolor. (n). Comparación del número de eventos de acuerdo a la escala de dolor (EVA) leve, moderado intenso

Análisis Estadístico: χ^2

Se seleccionaron las 12 y 24 horas de los 2 genotipos A/A y A/G del gen OPRM1 para hacer un análisis de la suma de las diferentes intensidades de dolor en esas horas. Se registro a las **12 horas** n=7: dolor leve n=4, dolor moderado n=1 y dolor intenso n=2 y a las **24 horas** n=2: dolor leve n=1, dolor moderado n=0 y dolor intenso n=1. El análisis estadístico con χ^2 nos dio que no hubo una diferencia estadísticamente significativa en el dolor a las 12 vs 24 horas.(Tablas 44,45)

DOLOR A LAS 12 HORAS			
Posición A118A del gen OPRM1			
LEVE n = 4 EVA 1- 2	MODARADO n = 1 EVA 3 – 6	INTENSO n = 2 EVA 7 – 10	n = 7
No hay diferencia estadísticamente significativa entre ellos			
Posición A118G del gen OPRM1			
LEVE n = 1 EVA 1 – 2	MODERADO n = 0 EVA 3 - 6	INTENSO n = 1 EVA 7 – 10	n = 2
No hay diferencia estadísticamente significativa entre ellos			

Tabla 44. Dolor a las 12 horas clasificado de acuerdo a la escala de EVA. Posición 118 del gen OPRM1, Genotipo A/A y A/G. Número de eventos de dolor(n). Comparación del número de eventos de acuerdo a la escala de dolor (EVA) leve, moderado intenso
Análisis estadístico: χ^2

DOLOR A LAS 24 HORAS			
Posición A118A del gen OPRM1			
LEVE n = 4 EVA 1 - 2	MODARADO n = 5 EVA 3 - 6	INTENSO n = 1 EVA 7 – 10	n = 10
No hay diferencia estadísticamente significativa entre ellos			
Posición A118G del gen OPRM1			
LEVE n = 1 EVA 1 - 2	MODERADO n = 2 EVA 3 - 6	INTENSO n = 0 EVA 7 – 10	n = 3
No hay diferencia estadísticamente significativa entre ellos			

Tabla 45. Dolor a las 24 horas clasificado de acuerdo a la escala de EVA.

Posición 118 del gen OPRM1, Genotipos A/A y A/G. Número de eventos (n).

Comparación del número de eventos de acuerdo a la escala de dolor (EVA)

leve, moderado intenso

Análisis estadístico: χ^2

CAPITULO VII

DISCUSION

En términos generales la percepción del dolor es considerada como la activación de receptores nociceptivos por estímulos potencialmente dañinos al tejido corporal ²⁶. Sin embargo, la activación de éstos receptores es solo una pequeña parte de todas las variables involucradas en la percepción del dolor a nivel central ¹². El dolor postoperatorio es particularmente especial y difícil en su tratamiento, ya que además de ser en ocasiones muy intenso involucra otra serie de factores como estrés emocional por encontrarse el paciente dentro de un hospital y en una sala de recuperación de quirófano ^{12, 34, 35}. Diversos autores han corroborado que factores emocionales alteran grandemente la percepción del dolor en diferentes situaciones, particularmente en situaciones de estrés ²⁶. Los efectos fisiológicos del dolor en el organismo como el aumento de la presión arterial sistémica, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria son ampliamente conocidos pero insuficientes para realizar estudios clínicos confiables para evaluar los efectos analgésicos de un medicamento ^{2, 13, 26}. Estos factores hacen que los estudios clínicos sobre la percepción dolorosa

sean relativamente difíciles de realizar e interpretar, ya que el dolor es un síntoma subjetivo a interpretación propia de cada paciente y modificado por factores como la edad, género, tipo de cirugía y hospital en el que se realiza el procedimiento ^{12, 33}.

El uso de diferentes medicamentos analgésicos para tratar el dolor está acompañado de respuestas clínicas y reacciones adversas diferentes en muchos pacientes ¹². Estas diferencias están claramente relacionadas a factores genéticos en diversos grupos de población ^{1,13}. La morfina es el prototipo de los analgésicos opioides y durante años ha sido ampliamente utilizada para el tratamiento efectivo del dolor intenso, como es el dolor oncológico o postoperatorio. En la actualidad se encuentran disponibles gran cantidad de medicamentos derivados de la morfina como el Fentanilo, Alfentanilo, Sufentanilo, entre otros, Sin embargo la alta efectividad de la morfina hace que su uso en la sala de operaciones siga siendo muy frecuente. Las dosis a la cual la morfina puede ser administrada por vía epidural ha sido publicada por el Ochi et al ³². A pesar del uso correcto de la dosis y la vía de administración los efectos analgésicos de la morfina son insuficientes requiriéndose en ocasiones de dosis mayores para alcanzar el efecto analgésico deseado ²⁰. En otras ocasiones el uso de morfina se encuentra acompañado de reacciones secundarias adversas. Hasta la fecha se han descrito más de 20 reacciones secundarias adversas al uso de morfina. Las reacciones secundarias más frecuentes reportadas en la literatura son náusea, vómito, prurito, sedación y depresión respiratoria.^{12,34,35} La depresión

respiratoria ha sido descrita aproximadamente en el 1.5% de los pacientes, pero puede aumentar hasta el 2.8% en personas mayores de 71 años de edad ²². La gravedad y severidad de estas reacciones secundarias varía ampliamente en diferentes grupos de personas ¹. A la fecha no existen factores que nos ayuden a predecir qué grupos de población desarrollarán este tipo de efectos indeseables.

Recientemente con los avances en la ingeniería genética y la realización del proyecto GENOMA ha sido posible esclarecer un poco en las bases genéticas de estas variaciones clínicas. En 1971 Goldstein publicó la existencia de receptores específicos que mediaban los efectos de la morfina en el organismo⁵. El Receptor Opiode μ de la Morfina es el responsable de los efectos analgésicos y de las reacciones secundarias en el ser humano por lo que han sido sujetos ha investigación genética exhaustiva ⁶. Estos receptores son codificados en el cromosoma 6, región q24-q25, pero a la fecha se han descrito un gran número de mutaciones de este gen ^{7,8}. En la actualidad se encuentran publicados alrededor de 24 polimorfismos dependiendo de mutaciones en el extremo amino-terminal o de alteraciones estructurales o funcionales en las proteínas receptoras ⁶. Estudios con evidencia clínica indican que el polimorfismo 118 A>G tiene relevancia en la terapia con morfina ya que estos pacientes requieren dosis más altas de medicamento para lograr un mismo efecto analgésico y que de igual forma, la presencia de este polimorfismo de cierta manera protege contra los efectos secundarios de estos medicamentos ^{6,7}. Este polimorfismo ha sido encontrado en aproximadamente

un 45% de la población asiática y solamente del 5 al 25% en poblaciones europeas y afro americanas^{39,40}

Hasta nuestro conocimiento este es primer estudio realizado en México sobre la determinación genética de los receptores μ de la morfina. El polimorfismo más encontrado en nuestro análisis fue en la posición 118: 33 homocigotos normales A/A (66%), 16 heterocigotos A/G (32%) y un homocigoto mutado G/G (2%).lo cual indica que nuestra población es genéticamente semejante a la publicada en la literatura mundial En nuestro estudio se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes homocigotos (A/A) y heterocigotos (A/G) en relación a la frecuencia e intensidad del dolor postoperatorio.

A pesar de que la administración epidural de morfina ha sido factible y segura, el índice de reacciones adversas a la morfina en nuestro grupo de pacientes fue incluso mayor a la de la administración intravenosa publicada por Cepeda 2003²². El índice de náusea y vómito en nuestro estudio fue del 38%, prurito en el 8%, sedación en 26% Grado III en la Escala de Sedación de Ramsay (Capítulo IX). Solamente un paciente presento depresión respiratoria (2%) no siendo necesaria la reversión con Naloxona o la intubación orotraqueal. En el análisis estadístico de los pacientes en la posición 118 del ADN no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de náusea y vómito entre pacientes homocigotos A/A y heterocigotos A/G. El prurito fue significativamente más frecuente en pacientes homocigotos A/A solamente a las 12 horas del periodo postoperatorio. Los hallazgos de nuestro análisis indican

que los pacientes con polimorfismos en la posición 118 pudieran tener un comportamiento clínicamente semejante a los reportados en la literatura.

CAPITULO VIII

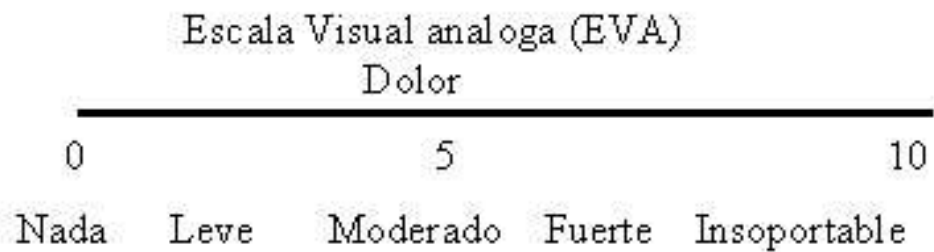
CONCLUSIONES

La morfina sigue siendo un medicamento de primera elección para el tratamiento eficaz del dolor postoperatorio. La información publicada en la literatura médica acerca de las diferencias en los grupos de población sobre la sensibilidad de este medicamento es aplicable a nuestra población. En el noreste de México el polimorfismo en la posición 118 A>G del gen OPRM1 es el más frecuente. Es necesaria mayor investigación sobre factores genéticos que alteren la respuesta del organismo hacia un medicamento específico siempre y cuando incluya parámetros clínicos que ayuden a detectar diferencias en grupos de población estudiados.

CAPITULO IX

ANEXOS

9.1 ESCALA VISUAL ANALOGA (EVA)



9.2 TABLA PARA REGISTRAR LOS SIGNOS VITALES

SIGNOS VITALES POSTOPERATORIOS						
HORAS	0	2	4	6	12	24
Presión Arterial						
Frecuencia cardiaca						
Frecuencia respiratoria						
Sat. Oxígeno						
CO ₂ expirado						

9.3 ESCALAS DICOTOMICAS PARA EFECTOS COLATERALES

NAUSEA						
HORAS	0	2	4	6	12	24
PRESENTE						
AUSENTE						

VOMITO						
HORAS	0	2	4	6	12	24
PRESENTE						
AUSENTE						

PRURITO						
HORAS	0	2	4	6	12	24
PRESENTE						
AUSENTE						

9.4 ESCALA PARA EVALUAR DEPRESION RESPIRATORIA

FRECUENCIA RESPIRATORIA						
HORAS	0	2	4	6	12	24
NORMAL 10 – 16						
BRADIPNEA < 8						
CIANOSIS						

9.5 ESCALA PARA EVALUAR SEDACION

ESCALA DE SEDACION DE RAMSAY

HORAS	0	2	4	6	12	24
1.-ANSIOSO, INTRANQUILO						
2.- COOPERADOR, TRANQUILO						
3.-RESPONDE A ORDEN VERBAL						
4.- RESPUESTA RAPIDA AL SONIDO						
5.- RESPUESTA LENTA AL SONIDO						
6.- NO HAY RESPUESTA						

**HOSPITAL UNIVERSITARIO
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Titulo del Proyecto de Investigación: Respuesta analgésica y efectos secundarios de la morfina utilizada para control de dolor postoperatorio en una población del noreste de México y su asociación con polimorfismos del gen del receptor opioide μ

Yo _____ autorizo a los médicos para que sea tomada una muestra de sangre (5 ml) para que investiguen la posición 118 del gen OPRM1 y que me administren Morfina (Graten) epidural (por el catéter), al terminar la cirugía en dosis adecuada a mi edad para el control de dolor postoperatorio.

Se me ha explicado que este es un Estudio de Investigación, con el propósito de determinar el grado de analgesia (no tener dolor) y saber que pacientes son más susceptibles de efectos secundarios por ejemplo náusea(deseo de vomitar), vómito, prurito(comezón) y sedación(sueño) o depresión respiratoria(dificultad para respirar) después de su administración y en un período de 24 horas.

Se me ha explicado que puedo presentar náusea (deseo de vomitar), vómito, prurito (comezón), sedación (sueño) ó dificultad para respirar; que se me administrarán medicamentos adecuados en caso de ser necesario para contrarrestar estos efectos, además se me proporcionará vigilancia estrecha desde el momento de la administración del medicamento hasta 24 horas después.

Sí el medicamento administrado no ofreciera lo esperado en relación al control del dolor, se me administrará medicamento (analgésico) para el tratamiento del dolor. El uso de éste medicamento (Morfina) ó de los utilizados para tratar los efectos secundarios a su administración no me causará ningún costo.

Entiendo que estoy en mi derecho de solicitar cualquier aclaración y obtener información sobre la investigación que solicite en cualquier momento del desarrollo de la misma. Además, entiendo que estoy en la libertad de retirarme en el momento que desee y sí tomo esta decisión no me afectara en futuros tratamientos que requiera en el Hospital Universitario.

Entiendo que la información obtenida de la investigación será manejada en forma confidencial y en ningún momento se violará mi privacidad.

Acepto en forma voluntaria participar en éste estudio de investigación

Nombre del Médico

Nombre del Paciente

Dirección:

Dirección

Nombre del Testigo

Nombre del Testigo

Dirección:

Dirección

Monterrey, Nuevo León a _____ de _____ de 200_

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

Polimorfismos del receptor opioide μ

Nombre _____ Registro _____

Edad _____ Género _____ Fecha _____

Lugar de nacimiento _____

Diagnóstico _____

Procedimiento quirúrgico _____

Técnica anestésica _____ Dosis de Morfina _____ Hora _____

Observaciones _____

HORA							
Escala a avaluar	Preoperatorio	Postoperatorio Inmediato 0 h.	2 h.	4 h.	6 h.	12 h.	24 h.
T/A							
FC							
FR							
SAT O ₂							
CO ₂ Exp.							
Náusea							
Vómito							
Prurito							
Sedación							
Depresión Respiratoria							
Dolor (EVA)							

CAPITULO X

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Evans W, McLeod H. Pharmacogenomics-Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *N Engl J Med.* 2003;348: 538–49.
- 2.- Lotsch J, Geisslinger G. Are μ -opioid receptor polymorphisms important for clinical opioid therapy? *TRENDS in molecular medicine.* 2005;11: 82- 89.
- 3.- Landau R, Cahana A, Smiley R, Stylianos A, Blouin JL. Genetic Variability of μ -Opioid Receptor in an Obstetric Population.*Anesthesiology.*2004;100 :1030–33.
- 4.- Hollt V. A polymorphism (A118G) in the μ -opioid receptor gene affects the response to morphine-6-glucuronide in humans.*Pharmacogenetics*2002; 12:1-2.
- 5.- Uhl G, Sora I, Wang Z. The mu receptor as a candidate gene for pain: Polymorphisms, variations in expression, nociception, and opiate responses. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1999;96:7752–55.
- 6.- Lotsch J, Zimmermann M, Darimont J, Marx C, Dudziak R, Skarke C, Geisslinger G. Does the A118G Polymorphism at the μ -opioid Receptor Gene Protect against Morphine-6-Glucuronide Toxicity?. *Anesthesiology.* 2002;97:814–19.
- 7.- Lotsch J., Skarke C, Grosch S, Darimont J, Schmidt H, Geisslinger G. The polymorphism A118G of the human μ -opioid receptor gene decrease the pupil constrictory effect of morphine –6 glucuronide but that of morphine. *Pharmacogenetics* 2002;12:3-9.

- 8.- Beyer A, Koch T, Schroder H, Schutz S, Hollt V. Effect of the A118G polymorphism on binding affinity, potency and agonist-mediated endocytosis, desensitization, and resensitization of the human mu-opioid receptor. *Journal of Neurochem.* 2004;89:553-60.
- 9.- Ikeda K., Ide S., Han W., Hayashida M., How individual sensitivity to opiates can be predicted by gene analyses. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2005; 26: 311-17.
- 10.- LaForge K S, Yuferov V, Kreek MJ. Opioid receptor and peptide gene polymorphisms: potential implications for addictions. *Eu J Pharm* 2000;410:249-68.
- 11.- Yakut E, Bayar B, Meric A, Bayar K, yakut Y. Reliability and validity of reverse visual analog scale (right to left) in different intensity of pain. *The Pain Clinic.* 2003;15:1-6.
- 12.- Miller, R., Cicchiara, R., Anestesia. Ed. Harcourt 1998 pag. 2263-80.
- 13.- Guyton, A., Hall, J. *Tratado de Fisiología Médica.* Ed Mc Graw Hill 10 edición pág. 669-86.
- 14.- Guttmacher E A, Collins F. Inheritance and Drug Response. *N Engl J Med.* 2003;348:529-37.
- 15.- Rawal N, Wattwil M. Respiratory depression after epidural morphine an experimental and clinical study. *Anesth Analg.* 1984;63:8-14.
- 16.- Knill R, Clement J, Thompson W. Epidural morphine causes delayed and prolonged ventilatory depression. *Can Anesth Soc. J.* 1981;28:537-43.
- 17.- Behar M, Magora F, Olshwang D, Davidson J. Epidural morphine in treatment of pain: *The Lancet* 1979;1:527.
- 18.- Romberg R, Olofsen E, Sarton E, Teppema L, Dahan A. Pharmacodynamic effect of morphine-6-glucuronide versus morphine on hypoxic and hypercapnic breathing in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2003;99:788-98
- 19.- Romberg R, Olofsen E, Bijl H, Taschner P, Teppema L, Sarton E, Kleef J, Dahan A. Polymorphism of μ -opioid receptor gene (OPRM1:c.118A>G)

- does not protect against opioid-induced respiratory depression despite reduced analgesic response. *Anesthesiology* 2005;102:522-30.
- 20.- Wheatley R G, Schug S A, Watson D. Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br. J. Anaesth.* 2001;87:47-61.
- 21.- Cepeda M, Farrar J, Roa J, Boston R, Meng Q, Ruiz F, Carr D. Ethnicity influences morphine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;74:351-61.
- 22.- Cepeda MS, Farrar J, Baumgarten M, Boston R, Carr D, Strom B. Side effects of opioids short-term administration: effect of age, gender, and race. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74:102-12
- 23.- Ready L, Keith L, Michael N, Lorie W. Postoperative epidural morphine is safe on surgical wards. *Anesthesiology* 1991;75:452-56.
- 24.- LaForge K S, Yuferov V, Kreek MJ. Opioid receptor and peptide gene polymorphisms: potential implications for addictions. *Eu J Pharm* 2000;410:249-68.
- 25.- Befort K, Filliol D, Décaillot FM, Gavériaux-Ruff C, Hoehe MR, Kieffer B L. A single nucleotide polymorphic mutation in the human mu-opioid receptor severely impairs receptor signaling *J. Biol. Chem.* 2001;276:3130-37
- 26.- Fields H. State-dependent opioid control of pain. *Neuroscience* 2004;5:565-75.
- 27.- Bond C., LaForge KS, Mingting T., Melia D.. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters B-endorphin binding and activity: possible implications for opiate for addiction. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1998;95:9608-13
- 28.- Gelernter J., Kranzler H., Cubells J.. Genetic of two opioid receptor gene (OPRM1) exon 1 polymorphisms: population studies, and allele frequencies in alcohol- and drug-dependent subjects. *Molecular Psychiatry* 1999;4:476-83.
- 29.- Bergen AW, Kokoszka J., Peterson R, Long J.C., Virkkunen M.. μ opioid receptor gene variants: lack of association with alcohol dependence. *Mol Psychiatry* 1997;2:490-94

- 30.- Bromage P., Ageing and epidural dose requirements. *Brit J. Anaesth.* 1969;41:1016-1021.
- 31.- Bromage P., Analgesia epidural 1984 pág.145
- 32.- Ochi G., Yamane C., Arai T. Optimum Dose of Epidural Morphine for Postsurgical Analgesia. *J Anesth* 1990;1:35-39,.
- 33.- Rosier E, Ladarola M, Coghill R. Reproducibility of pain measurement and pain perception. *Pain.* 2002;98:205-16.
- 34.- Dolin S., Cashman J, Bland J. Effectiveness of acute postoperative pain management:I. Evidence from published data. *Br. Journal of Anesthesia* 2002;89:409-23.
- 35.- Barden J, Edwards J, Mason L, Mc Quay H, Moore A. Outcomes in acute pain trials: Systematic review of what was reported?. *Pain* 2004;109: 351-56.
- 36.- Moren J.,Francois T.,Blancoeil Y. The effects of a nonsteroidal anti-inflammatory drug on morphine respiratory depression a double blind randomized study in volunteers. *Anesth Analg* 1997;85:400-5
- 37.- Ramsay M.A., Savage T., Simpson B. Goodwin R. Controlled Sedation with Alphaxalone-Alphadolone *British Medical Journal* 1974;2:656-59.
- 38.- Xin L., Wang Z. Bioinformatic Analysis of the Human μ Opioid Receptor(OPRM1) Splice and Polymorphic Variants *AAPS Pharm Sci.* 2002;4:1-9
- 39.- Grosch S, Niederberger E, Skarke C, Geisslinger G. A rapid screening for a single nucleotide polymorphism (SNP) in the human MOR gene. *Br J Clin Pharmacol.*2001;52:711-14.
- 40.- Xian Y, Xu J, Mahurter L, Bolan E, Xu M, Pasternak G. Generation of the mu opioid (MOR-1) protein by three new splice variants of the Oprm gene. *Proc Natl. Acad. Sci* 2001; 98:14084-89.