

**EFICACIA DE LA ASOCIACIÓN DAPIRONA-MEOPERIDINA EN DISMINUCIÓN DE LOS
REQUERIMIENTOS DEL OPIOIDE EN DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO DE
CIRUGÍA ABDOMINAL**

DR. JOSÉ RAFAEL RAMOS JULIO

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER UIS
FACULTAD DE SALUD
POSTGRADO DE ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN
BUCARAMANGA
2008**

**EFICACIA DE LA ASOCIACIÓN DAPIRONA-MEPERIDINA EN DISMINUCIÓN DE LOS
REQUERIMIENTOS DEL OPIOIDE EN DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO DE
CIRUGÍA ABDOMINAL**

DR. JOSÉ RAFAEL RAMOS JULIO

Tesis de Grado para optar el título de Especialistas en
Anestesiología y Reanimación

Tutor e Investigador

Héctor Julio Meléndez Flórez Md. Msc

Profesor Asociado UIS

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER UIS
FACULTAD DE SALUD
POSTGRADO DE ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN
BUCARAMANGA
2008**

AGRADECIMIENTOS

A mis docentes y compañeros del postgrado de Anestesiología por la solidaridad que siempre mostraron.

CONTENIDO

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN	14
2. DESCRIPCIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	15
2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
2.2 HIPÓTESIS INVESTIGATIVA	15
2.3 MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE	15
2.3.1 Dolor agudo postoperatorio (DAP).	16
2.3.2 Fisiopatología y consecuencias del dolor postoperatorio no controlado	16
2.3.3 Epidemiología del dolor postoperatorio	16
2.3.4 Tratamiento del dolor postoperatorio	17
3. OBJETIVOS	20
3.1 OBJETIVO GENERAL	20
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
3.3 METODOLOGÍA: MATERIALES Y MÉTODOS	20
3.3.1 Tipo de estudio. El tipo de trabajo realizado para responder a nuestra	20
3.3.2 Población y Muestra	20
3.3.3 Criterios de inclusión	22
3.3.4 Criterios de exclusión	22
3.3.5 Tiempo del estudio	22
3.3.6 Tamaño Muestra	22
3.3.7 Distribución de los grupos	23
3.4 VARIABLES	24
3.4.1 Variables resultado: Dolor Agudo Postoperatorio	24

3.4.2 Variable Explicatoria	25
3.5 CONTROL DE SESGOS	25
3.6 MANEJO DEL PACIENTE	26
3.6.1 Manejo de rescate analgésico	27
3.7 ASPECTOS ÉTICOS	27
4. RESULTADOS	29
4.1 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS	29
4.2 RESULTADOS ANÁLISIS INTERINO	30
4.3 RESULTADOS FINALES	32
CONCLUSIONES	39
DISCUSIÓN	41
BIBLIOGRAFÍA	43

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Distribución de los grupos fase I	24
Tabla 2. Distribución de los grupos fase II	24
Tabla 3. Variables independientes	25
Tabla 4. Características basales según los grupos fase I	31
Tabla 5. Riesgos absolutos y relativos de dolor según grupos fase I	31
Tabla 6. Características basales de los pacientes	33
Tabla 7. Riesgos absolutos y relativos de dolor según grupos	34
Tabla 8. Relación entre tipo de Cx y grupos	34
Tabla 9. Distribución de dolor predicho según tipo de Cx y grupos	35
Tabla 10. Evaluación entre dolor predicho y DAP según grupos	35
Tabla 11. Seguimiento de pacientes según grupos	36
Tabla 12. Riesgo absoluto y relativo de DAP en 24 horas según grupos	37
Tabla 13. Rescate de DAP según grupos y tiempo	37
Tabla 14. Eventos adversos según grupos y tiempo	38
Tabla 15. Eventos adversos y Riesgos según grupos	38

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Tratamiento multimodal del dolor según OMS	18
Figura 2. Causa de pérdidas durante el seguimiento	34
Figura 3. Valores máximo de DAP en intervalos de tiempo según grupos	36

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Evaluación del Dolor Agudo postoperatorio	46
Anexo B. Instrumento de recolección de la información	47
Anexo C. Instructivo recolección información	48
Anexo D. Consentimiento informado	50

LISTA DE ABREVIATURAS

HUS: Hospital Universitario de Santander

DAP: Dolor Agudo Postoperatorio

POP: Postoperatorio

IOP: Intraoperatorio

UCPA: Unidad de Cuidados postanestésicos

ECC: Ensayo clínico controlado

NVPOP: Náuseas y Vómito Postoperatorio

ASA: American Society of Anesthesiologists

PGs Prostaglandinas

JCAHO: The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations

AINES: Analgésico antiinflamatorio no esteroideo

RESUMEN

TITULO: EFICACIA DE LA ASOCIACIÓN DAPIRONA-MEPERIDINA EN DISMINUCION DE LOS REQUERIMIENTOS DEL OPIOIDE EN DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO DE CIRUGIA ABDOMINAL.^{1*}

AUTOR: Dr. JOSE RAFAEL RAMOS JULIO**

PALABRAS CLAVES: Dolor Postoperatorio, Analgesia Multimodal, Dipirona, Meperidina, Ensayo Clínico, Incidencia.

DESCRIPCION

El dolor agudo postoperatorio (DAP), es la principal preocupación de los pacientes que van a ser llevados a cirugía.

En la actualidad el manejo del DAP con tratamiento multimodal, mezclando opioides, con no opioides ha mostrado disminución de los requerimientos de opioides sin embargo en los estudios con este tipo de terapia, se han encontrado resultados controversiales. El presente estudio evalúa la eficacia de la asociación dipirona-meperidina en disminución de los requerimientos del opioide en dolor agudo postoperatorio de cirugía abdominal.

Se aleatorizaron 107 pacientes, todos firmaron el consentimiento informado, fueron distribuidos en dos grupos: Grupo Control (Meperidina 1mg /Kg. iv cada 6 horas), Grupo Intervenido (Meperidina 0.5mg/Kg. iv cada 6 horas + Dipirona 2.5gr iv cada 6 horas).Se evaluaron los dos grupos a las 6 ,12,18 y 24 horas con la escala visual análoga (VAS) si el paciente manifestaba dolor (VAS mayor o iguala 4), se le aplicaron dosis de rescate , con Meperidina 0.25mg/Kg.

La adición de Dipirona a la Meperidina mostró una disminución de los requerimientos de opioides del 50% con igual eficacia en el control del DAP, con Riesgo Absoluto (RA) del 28% en el Grupo Intervenido y 26.3% en el Grupo Control y riesgo relativo (RR) =1.06 y P=0.845 no significativa , no se presentaron diferencias significativas respecto al tiempo del primer rescate : P=0.449 y P=0.861.Los eventos adversos mostró RA y RR mayores en el Grupo control con P=0.0055.

* Proyecto de Grado

**Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Departamento de Anestesiología Dr. Héctor Julio Meléndez Flórez Médico Especialista en Anestesiología y Reanimación.

ABSTRACT

TITLE: EFFICIENCY OF THE ASSOCIATION DYPİRONE-MEPERIDINE ON DECREASING THE OPIOID REQUERIMENTS ON ACUTE POST-OPERATIVE PAIN AFTER ABDOMINAL SURGERY.²

AUTHOR: Dr. JOSE RAFAEL RAMOS JULIO**

KEY WORDS: Post-surgical pain, Anesthesia, Multimodal, Dypirone, Meperidine, Clinical testing, Impact.

DESCRIPTION

Acute post-operative pain (APP) is the main concern of patients who are about to be taken to surgery.

Currently, the multimodal treatment of APP mixing opioids with no-opioids has shown a decreasing of THE opioid requirement . However, controversial results have been found on studies with this kind of treatment. This research study assesses the efficiency of the association dypirone-meperidine in decreasing the opioid requirements to deal with acute post-operative pain after abdominal surgery.

107 patients were choosing randomly and all of them signed the consent form. The subjects were divided into two groups: Control Group (Meperidine 1mg/Kg. IV each 6 hours) and Treatment Group (Meperidine 0.5mg/Kg. iv each 6 hours + Dypirone 2.5gr IV each 6 hours). Both groups were evaluated after 6, 12, 18, and 24 using the Visual Analogue Scale (VAS). If patients expressed pain (VAS equal or higher than 4), rescue doses of Meperidine 0.25mg/Kg. were administered.

The addition of Dypirone to Meperidine showed a 50% decrease of the opioid requirements with a similar efficiency in APP control, with Absolute Risk of 28% on the Treatment Group and 26.3% on the Control Group and Relative Risk (RR) = 1.06 and P=0.845 non significant. No significant differences were presented regarding the time of the first rescue dose: P=0.449 and P=0.861. The adverse events showed higher RA and RR on the Control Group P=0.0055.

* Graduation Project

** Medicine Faculty. Medicine College. Anesthesiology Department Dr. Hector Julio Melendez Flórez, Specialist Physician for Anesthesiology and Reanimation

1. INTRODUCCIÓN

Siendo conocedores de la alta incidencia del dolor agudo postoperatorio, de los inconvenientes para su manejo óptimo, ya fuese por falta de disponibilidad de las drogas consideradas ideales (Morfina), por no contar con el personal idóneo en las salas de recuperación postanestésica (Anestesiólogos), el temor de muchos profesionales por el uso de los opioides, se realizó el presente ensayo clínico, con el cual pretendimos poder brindar una alternativa igualmente eficaz y segura de manejo de esta patología por personal no especializado (MD. General), mediante el uso del opioide tipo Meperidina a dosis 50% de las recomendadas, asociado a la droga más utilizada por este tipo de profesionales (Dipirona).

2. DESCRIPCIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Se disminuyen los requerimientos de meperidina en el manejo del DAP, al adicionarle dipirona, sin disminuir su eficacia?

2.2 HIPÓTESIS INVESTIGATIVA

La adición de dipirona a meperidina en el manejo del DAP, disminuye los requerimientos del opioide en un 50% con igual eficacia

2.3 MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

2.3.1 Dolor agudo postoperatorio (DAP). Un componente importante en el cuidado postoperatorio es el manejo del **DAP**. Desde la década pasada la The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (**JCAHO**) presta gran atención al incremento del dolor y el manejo de todos los tipos de dolor incluyendo el manejo del **DAP** (1,2,3).

El dolor es definido por la Asociación Internacional del Estudio del Dolor (IASP) como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial”. (4) Según la duración, el dolor se clasifica en agudo y crónico, la

diferenciación entre dolor agudo y crónico se basa tanto en el factor tiempo, como en los mecanismos fisiopatológico que lo originan. (5)

El **DAP** es un tipo de dolor especial, de gran repercusión en el área de la salud, pues afecta tanto al los pacientes quirúrgicos que lo padecen, a la familia que sufre junto al paciente, a los médicos tratantes, al personal de enfermería que debe ejecutar las indicaciones médicas para su tratamiento y a las instituciones involucradas. (6)

2.3.2 Fisiopatología y consecuencias del dolor postoperatorio no controlado. La cirugía produce lesiones titulares con la consiguiente liberación de histaminas y de mediadores inflamatorios, que activan los nociceptores periféricos, que inician la transducción y transmisión de la información nociceptiva al Sistema Nervioso Central, la fibra C mantiene un influjo de sustancia P y glutamato a la neurona de segundo orden en el asta dorsal, y si la cantidad de impulsos dolorosos se mantiene elevada y constante, terminará en una sensibilización central, que puede durar horas o más tiempo de el mal manejo del dolor se derivan complicaciones respiratoria, circulatoria, metabólica, endocrinas, inmunológicas, dolor crónico, trastornos psicológico todo esto aumenta la morbimortalidad y los costos del sistema de salud. (7)

2.3.3 Epidemiología del dolor postoperatorio. El 50 al 70% de los pacientes que son sometidos a cirugía presentan **DAP**, de moderado a severo, indicando la dificultad en el tratamiento de los pacientes (1).

En un estudio descriptivo realizado en el Hospital Universitario Ramón González Valencia en Bucaramanga Colombia, el **DAP** tuvo una incidencia del 37%. (8)

Existen múltiples drogas y esquemas de tratamiento del **DAP** como los AINES, opioides, analgesia administrada por el paciente (PCA), bloqueos periféricos con anestésicos locales y analgesia regional. (9), pro es recomendable seguir el esquema de analgesia multimodal.

2.3.4 Tratamiento del dolor postoperatorio

Analgesia multimodal

Consiste en administrar dos o más medicamentos y/o técnicas con el fin de proporcionar una analgesia más potente y de disminuir los efectos colaterales. Ver Fig. 1.

La analgesia multimodal con acetaminofen, inhibidores de la ciclooxigenasa II, AINES y PCA de morfina es más ventajosa sobre solo morfina. Existen numerosos estudios que han demostrado la efectividad de los AINES con respecto a la disminución de los requerimientos de opioides hasta un 30 – 40%. (7).

Figura 1. Terapia en escalera para el tratamiento multimodal del dolor propuesto por la OMS

3 escalafón	Dolor postoperatorio severo estrategias 1 y 2 escalafón mas bloqueo de nervios periféricos y opioides de larga duración o en infusión.
2 escalafón	Dolor postoperatorio moderado estrategia del 1 escalafón mas dosis intermitentes de opioides.
1 escalafón	Dolor postoperatorio leve AINES más anestésicos locales por infiltración.

Opioides

Los opioides son los analgésicos más potentes, pero las decisiones políticas limitan la disponibilidad médica y la opción de su uso en muchos países. Entre opioides más comunes se encuentra la morfina, meperidina metadona, buprenorfina, oxicodona y fentanyl. (10)

Meperidina

Es un opioide sintético, provisto de propiedades anticolinérgicas, se comporta como un agonista total de los receptores μ , κ y δ con afinidad menor por los receptores m que

la morfina, pero con afinidad K un poco superior a esta, su actividad fundamental se centra en la interacción con los receptores μ . Debido a su gran liposolubilidad se distribuye rápidamente por todos los tejidos, se metaboliza en el hígado por oxidación e hidrólisis dando lugar a la normeperidina y ácido meperidinico. La normeperidina presenta poder convulsionante, lo cual puede tener importancia en caso de acumulo, en insuficiencia renal o en administración crónica. Su eliminación es renal con un 5 a 8% de meperidina libre en la orina. El tiempo de vida media de eliminación oscila de 3 a 6 hrs., sus efectos clínicos son parecidos a los de la morfina, pero con algunas variantes: produce abolición de reflejo corneal, deprime muy poco el reflejo tusígeno, deprime menos la motilidad gastrointestinal y aumenta menos la presión intrabiliar, es taquicardizante y resulta eficaz para controlar los escalofríos postanestésicos. (11)

Dipirona

También conocida como metamizol, es un agente analgésico y antipirético. Que produce analgesia a nivel periférico por dos mecanismos diferentes: mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PGs) y la activación de la vía óxido nítrico-GMP cíclico-canales de potasio. Además, existe evidencia de que el metamizol actúa a nivel del sistema nervioso central, tanto por la inhibición de la síntesis de PGs, como por la activación de fibras inhibitorias descendentes y de sistemas opioidérgicos. (12)

Entre los efectos adversos de la dipirona, se encuentra la hipotensión, anafilaxis y agranulocitosis, esta última es la causante de que la FDA la halla retirado del mercado estadounidense a pesar de que se ha demostrado que tiene una incidencia muy baja de producir estos efectos. En Colombia la dipirona se encuentra aprobada por el INVIMA para uso en humanos. Las dosis usadas son de 50 mg/Kg. de peso cada 6 a 8 horas. La adición de dipirona a meperidina en nuestra serie de casos ha disminuido los requerimientos del opioide en un 50% con igual efectividad.

Evaluación del Dolor Agudo postoperatorio

Para evaluar el dolor existen diversas estrategias validadas a nivel mundial, entre ellas encontramos las escalas de calificación numérica, la escala visual análoga, escala de caritas para adultos y niños, escala de categorías y escala de alivio del dolor., todas ellas validadas y fácilmente reproducibles. (3)

La medición del dolor en esta investigación se realizó por medio de la escala visual análoga, que consiste en una línea de 10 cms. que a un extremo muestra un rótulo tal como “sin dolor” y en el otro uno como “el peor imaginable”. El paciente simplemente hace una marca en línea para indicar la intensidad del dolor. Se define como eficaz un tratamiento que disminuye el dolor hasta un nivel que queda entre 0 y 30 puntos en una escala visual análoga de 100 puntos, con equivalencia de 1cms. Igual a 10 puntos (3). Ver anexo A.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar si la adición de dipirona a la meperidina disminuye los requerimientos del opioide en el manejo eficaz del **DAP**.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✦ Evaluar la intensidad del DAPOP en los grupos de pacientes.
- ✦ Determinar la necesidad de dosis de rescate, entre los dos grupos.
- ✦ Determinar si existen diferencias significativas entre los grupos respecto a eventos adversos tales como vomito, nauseas y depresión respiratoria.

3.3 METODOLOGÍA: MATERIALES Y MÉTODOS

3.3.1 Tipo de estudio. El tipo de trabajo realizado para responder a nuestra pregunta de investigación, fue un Ensayo Clínico Controlado.

3.3.2 Población y Muestra

- ✓ Población de referencia: pacientes del HUS.
- ✓ Población blanco: pacientes quirúrgicos

Población elegible:

Población blanco que van a se sometidos a laparotomía por cirugía general o ginecología bajo anestesia general o regional, exceptuando la apendicetomía.

3.3.3 Criterios de inclusión

- ✓ Pacientes de la población elegible, entre 15 y 70 años.
- ✓ Pacientes ASA 1, 2 y 3.
- ✓ Pacientes que hayan aceptado participar en el estudio y con consentimiento informado escrito firmado, por el paciente, o en caso de ser menor de edad por los familiares
- ✓ Que sea posible el seguimiento del paciente intrahospitalario durante 24 horas.

3.3.4 Criterios de exclusión

- ✓ Personas con alteraciones en la comunicación.
- ✓ Personas con inestabilidad hemodinámica.
- ✓ Personas con alteraciones en el estado de conciencia.
- ✓ Pacientes con catéter peridural.
- ✓ Pacientes con sensibilidad a la dipirona y meperidina.
- ✓ Pacientes con historial previo de dependencia de opioides.

3.3.5 Tiempo del estudio. El estudio no cumplió con el periodo proyectado debido al fracaso inicial que mostró el análisis interino y tuvo que prolongarse por modificación del diseño hasta la recolección total de la muestra, que comprendió desde el 1 de Febrero al 17 de julio de 2008. Ver resultados

3.3.6 Tamaño Muestra. Se calculo como hipótesis de bioequivalencia bajo los siguientes parámetros: la disminución de la dosis de meperidina en un 50% y adicionándole dipirona a dosis de 2.5grs, se obtiene igual eficacia en el control del DAP. Ya con el dato de 37% de DAP en UCPA del HUS (), y calculando un error tipo I 5% y un error tipo II del 90%, considerando un 5% como diferencia importante para considerar los tratamientos como clínicamente equivalentes y una diferencia verdadera máxima entre los dos tratamientos equivalentes del 10%, se requerían de 49 pacientes por grupo.

Dado el fracaso y la no diferencia entre los dos grupos hallado en el análisis interino en una muestra de 69 pacientes, este tamaño muestral se recalcó con iguales parámetros, pero con dosis de 0.5 mgKp de meperidina + 2.5 grs. de dipirona comparado con dosis usual de meperidina de 1 mgKp. Para un total de 107 pacientes, ya ajustado un 10% de posibles perdidas.

3.3.7 Distribución de los grupos. Pacientes elegibles y que cumplían con los criterios de inclusión fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos (control e intervenido). Se realizó aleatorización por bloques con el fin de garantizar una homogeneidad en el tamaño de los grupos. Se generó una tabla de números aleatorios y solo se dio a conocer a cual grupo corresponde el paciente seleccionado, una vez estaba en el transfer, (antes de su ingreso a salas de cirugía). Ver tabla 1 y 2.

Tabla 1. Distribución de los grupos fase I

Droga	Grupo Control	Grupo
Meperidina	0.5 mgrs/Kg.peso	0.25 mgrsKpeso
Dipirona	No	2.5 grs. c/6hrs
Solución salina	Equivalente hasta 20cc	No
Volumen Total*	20 CC	20 cc

*El volumen total administrado será de 20cc, estandarizado para los dos grupos para evitar el sesgo de clasificación y asegurar el enmascaramiento. Se utilizo jeringa protegida.

Tabla 2. Distribución de los grupos fase II

Droga	Grupo Control	Grupo Intervenido
Meperidina	1 mgrs/Kg.peso	0.5 mgrsKpeso
Dipirona	No	2.5 grs c/6hrs
Solución salina	Equivalente hasta 20cc	No
Volumen Total*	20 cc	20 cc

*El volumen total administrado será de 20cc, estandarizado para los dos grupos para evitar el sesgo de clasificación y asegurar el enmascaramiento. Se utilizo jeringa protegida.

3.4 VARIABLES

3.4.1 Variables resultado: Dolor Agudo Postoperatorio. Definido como experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial y evaluada como presencia de dolor según escala visual análoga \geq a 4 y que requiere dosis de rescate. (Ver Anexo A).

Dosis de rescate

Definida como la necesidad de administrar analgésico, por presentar **DAP** no controlado después de las dosis establecidas por horario.

3.4.2 Variable Explicatoria: Grupos de intervención

Variabes Independientes

Todas las posibles variables fueron recogidas en el instrumento diseñado y se evaluaron según fuese su distribución. Ver tabla 3.

Tabla 3. Variables independientes

Variable	Definición	Tipo
Género	Femenino o Masculino	Cualitativa nominal dicotómica
Tipo de cirugía	Programada y urgencia	Cualitativa nominal dicotómica
Edad	Años cumplidos	Cuantitativa de razón
Peso:	Peso en kilogramos	Cuantitativa de razón
Talla	Talla en cms.	Cuantitativa de razón
IMC:	Peso/talla ²	Cuantitativa de razón
Procedencia	Urbana o Rural	Cualitativa nominal dicotómica
Clasificación ASA	Según el ASA	Cualitativa ordinal
Seguridad social	Según la HC	Cualitativa ordinal
Educación	Primaria, 2 ^{ria} – 3 ^{ria}	Cualitativa nominal dicotómica
Estado civil	Soltero, casado, UL	Cualitativa nominal dicotómica
Rescate	Uso dosis adicional	Cualitativa ordinal
Eventos adversos	Efecto no deseado.	Cualitativa nominal dicotómica.
Tx Anestésica	General o regional	Cualitativa nominal dicotómica.
Uso opioides IOP	Si o No	Cualitativa nominal dicotómica.
Cefalea	Sensación de cefalea	Cualitativa nominal dicotómica.
Somnolencia	Ramsay mayor de 3.	Cualitativa nominal dicotómica.
Prurito	Escozor de la piel	Cualitativa nominal dicotómica.
Hipotensión	TAS < 90 o TAM < 60 mmHg o disminución del 25% en el HTA	Cualitativa nominal dicotómica.
Rash	Exantema, erupción, de la piel	Cualitativa nominal dicotómica.
Nauseas	Sensación subjetiva de vomitar	Cualitativa nominal dicotómica.
Vomito	Expulsión de contenido gástrico.	Cualitativa Nominal
Depresión Resp.	Frecuencia respiratoria < 10 min.	Cualitativa nominal

3.5 CONTROL DE SESGOS

✓ **Sesgo de Selección:** se motivó a las personas que participaron en la ejecución del estudio a colaborar durante el seguimiento con el fin de evitar un número grande de pérdidas debidas a la información faltante. Se realizó asignación aleatoria, donde todos los participantes tuvieron igual probabilidad de ser asignado a cualquiera de los grupos.

✓ **Sesgo de Clasificación:** se evito con instrucciones de los instrumentos de recolección y medición a las personas encargadas de recolectar la información. Además se realizo enmascaramiento de los pacientes, de los evaluadores y del analista. También se estandarizaran todos los procedimientos que se realizaron en el proyecto.

✓ **Sesgo de Confusión:** se recolectaron todas aquellas variables consideradas posibles confusoras que según la revisión de la literatura científica podrían haber distorsionado la medida de efecto encontrada. Se realizo análisis de todas las posibles confusoras y se ajusto por las variables necesarias. (13-16).

3.6 MANEJO DEL PACIENTE

Después de cumplir con los criterios de inclusión, la persona encargada del reclutamiento, notificaba a la central quien no está enmascarado, y quien asignaba a los paciente en el grupo de intervención o al grupo control y luego se comunicaba con el auxiliar de investigación, quien preparaba los medicamentos y los entregaba al anestesiólogo de la sala, quien no estará enmascarado, y quien lo administraba al momento de iniciar el cierre de la piel o su equivalente (colocación de bolsa de viaflex).

Seguidamente se ordenaba y dejaba la dosis correspondiente según protocolo para ser administrada cada seis horas hasta cumplir 24 horas. Estos medicamentos fueron preparados y entregados a la jefe de enfermería encargada de administrar medicamentos, por el auxiliar de la investigación.

Antes de administrar la nueva dosis, se evaluaba la intensidad del dolor y los eventos adversos de las drogas, como nauseas, vómito, prurito, rash, depresión respiratoria medida con la frecuencia respiratoria. Si el paciente refería dolor antes de corresponderle la nueva dosis, este fue manejado según protocolo de rescate analgésico (ver apartado rescate analgésico). Todos los datos fueron consignados en el instrumento diseñado para tal fin. (Ver Anexo B).

Los pacientes recibieron (si no tenían contraindicación) dexametasona 4 mgrs combinado con metoclopramida 20mgrs o ondansetron 4 mgrs, con el objetivo de disminuir la incidencia de nauseas o vomito, evento adverso muy frecuente de la meperidina. La elección de estos medicamentos estuvo sujeta a disponibilidad del mismo, pero su administración o no, fue registrada en el instrumento.

3.6.1 Manejo de rescate analgésico. Si el paciente refería dolor a pesar de recibir la dosis protocolaria, su intensidad será evaluada y se administrara Meperidina a dosis de 0.25mg/Kg, si a los 15 minutos persiste con dolor, se administrara igual dosis de meperidina. Si continua con dolor de moderado a severo se solicitará por clínica de dolor. Todos los datos anteriores fueron registrados en el instrumento.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

La presente investigación tuvo en cuenta los principios éticos plasmados en la Declaración de Helsinki – 52^{ava} asamblea Escocia 2000 y el Ministerio de Protección Social de Colombia, resolución 8430-capitulo V año 1993. Principios definidos para las investigaciones medicas en seres humanos y los cuales serán garantizados en esta investigación. Se siguieron los principios de la bioética como son: Autonomía, No Maleficencia y Justicia. Esta investigación fue aprobada por el comité ético de investigación UIS-HUS y fue catalogada como riesgo mayor del mínimo por ser un estudio de intervención. Las drogas utilizadas están todas aprobadas por el INVIMA en nuestro país.

Se elaboro un consentimiento informado (ver anexo No 2), que fue firmado por las personas participantes o sus representante. Los investigadores garantizaron en todo momento, la privacidad de los participantes, el respeto por continuar o no y se guardo la confidencialidad de los mismos, para ello en ningún momento

aparecerán nombres en las bases de datos, sino que la información de cada individuo fue manejada bajo códigos numéricos y solo los investigadores tuvieron acceso a los registros originales del estudio. (Ver anexo C consentimiento informado).

4. RESULTADOS

4.1 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS

Los datos registrados en el instrumento se digitaron en una base de datos previamente codificada en el programa Excel 2007. Las variables cuantitativas se describen con medidas de tendencia central y de dispersión; se agruparon y se construyeron tablas de frecuencia. Las variables cualitativas son descritas en porcentajes, con su intervalo de confianza; las cuantitativas son descritas utilizando promedios, mediana, desviación estándar y su respectivo intervalo de confianza.

Se realizó un análisis de las características de base y clínicas de los individuos de los diferentes grupos, para verificar si eran comparables, luego se verificó la distribución normal de cada una. Se realizaron pruebas de hipótesis para evaluar las diferencias tanto para variables continuas como dicotómicas o cualitativas.

Las características clínicas de las pacientes son descritas usando medias y proporciones y su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC95%). El test exacto de Fisher y el test de la t con su significancia al 0.05 se usaron para evaluar las diferencias entre las variables dicotómicas y continuas respectivamente. El test de anova se utilizó para evaluar diferencias entre más de dos subgrupos. Se realizó análisis bivariado, multivariado calculando el Riesgo Relativo (RR) como medida de impacto, se asumió como diferencias estadísticamente significativas aquellas donde el valor de p fue inferior a 0.05. (13-15), El análisis se realizó con el paquete estadístico STATA 9.0. (17)

4.2 RESULTADOS ANÁLISIS INTERINO

Durante un periodo inicial de tres meses y en 69 pacientes, se realizo el estudio con la propuesta inicial de 0,25mgkp de meperidina + 2,5 grs de Dipirona en el grupo intervenido(N=36), comparado con dosis de 0,5 mgKp de meperidina (N=33) y se realizo un análisis interino que evidencio dos grupos comparables en sus características basales, con excepción de la edad y el tipo de cirugía. Ver Tabla 4. Este análisis revelo un fracaso respecto a DAP en las primeras 6 horas, con valor de riesgo absoluto de 58.33% y 45.45% y riesgo relativo de 1,28 (IC 95% 0.80 - 2.04) en el grupo intervenido comparado con el control respectivamente, sin diferencias significativas entre ellos ($p=0.287$). Ver tabla 5.

Debido a estos resultados, se planteo lo ético que era continuar o no con el diseño inicial y se llego a una conclusión y dos propuestas: la conclusión: no es ético continuar el estudio, las propuestas: suspender el estudio o replantearlo respecto a las dosis teniendo en cuenta los resultados del análisis interino. La segunda propuesta fue acogida y se rediseño el estudio, calculando la muestra y ajustando al dosis de meperidina en el 100% de lo diseñado previamente, manteniendo iguales parámetros para este tipo de estudios como se menciono anteriormente.

Tabla 4. Características basales según los grupos fase I

	Grupo A	Grupo B	Valor P		Grupo A	Grupo B	Valor P
No pacientes	33	36			% (N)	% (N)	
Edad	40	51	0.021	ASA 1	64 (21)	53 (19)	0,379
IMC	26	25	0,659	ASA 2	33 (11)	36 (13)	
	% (N)	% (N)		ASA 3	3 (1)	4 (11)	
Masculino	36 (12)	25 (9)	0,305	Cx Urgente	82 (27)	17 (6)	0.011
Soltero	24 (8)	25 (9)	0,32	Cx General	61 (20)	67 (25)	0.36
Casado	55 (18)	67 (22)		Cx Ginecol.	39 (13)	31 (11)	
Unión Libre	21 (7)	15 (5)		Anest. Reg.	73 (24)	75 (27)	0.83
Vinculado	51 (17)	50 (9)	0,57	Isorane	42 (14)	10	0,669
ARS	46 (15)	50 (9)		Sevorane	18 (6)	19.5 (7)	
EPS	3 (1)	0		Desflurane	6 (2)	0	
Coomorbilidad	64 (21)	53 (19)	0.361	Isorane +N2O	0	2.7 (1)	
**Grupo A: Meperidina 0.5mgKp *Grupo B: Meperidina 0.25mgKp+Dipirona 2,5grs.				Opioide IOP	100 (33)	100 (36)	

Tabla 5. Riesgos absolutos y relativos de dolor según grupos Fase I

Evento	Riesgo Absoluto		Riesgo Relativo B vs. A		
	Grupo A	Grupo B	RR	IC 95%	Valor p
Rescate antes de 6 Hrs	45.45%	58.33%	1.28	0.80 - 2.04	0.2847
Dolor a las 6 Hrs.	51.51%	69.44%	1.34	0.90 - 2.0	0.1274
Dolor a las 12 Hrs	15.15%	30.55%	2.01	0.78 - 5.19	0.1299
Dolor a las 18 Hrs	12.12%	27.77%	2.29	0.79 - 6.60	0.1062
Dolor a las 24 Hrs	3.03%	30.55%	10.08	1.37 - 73.90	0.0026
Droga Rescate	45%	69.44%	1.52	0.99 - 2.35	0.0437
Evento Adverso	42.42%	27.77%	0.65	0.33 - 1.26	0.2020

**Grupo A: Meperidina 0.5mgKp * Grupo B: Meperidina 0.25mgKp+Dipirona 2,5grs.

4.3 RESULTADOS FINALES

Durante un periodo de tiempo comprendido entre el 15 de Abril y 25 de julio del 2008, se recolectaron 107 pacientes distribuidos en los dos grupos (Intervenido

N=50 y Control N=57), lo cual equivalió al 91% de la muestra calculada, dándonos el suficiente poder para sacar conclusiones validas del presente estudio.

Los dos grupos no presentaron diferencias estadísticamente significativas en sus características basales. La edad promedio fue de 40 años, el peso promedio de 62 kilos y la media del índice de masa corporal fue de 26. En ambos grupos hubo predominio del régimen subsidiado, pacientes ASA1, cirugía urgente y anestesia regional y el Inhalatorio mas usado fue el sevorane. Ver Tabla 6.

A. Dolor Agudo Post-Operatorio

La incidencia del DAP, cuantificado como aquellos pacientes que requirieron rescate antes de 6 horas y pacientes con valores de DAP ≥ 4 a las 6 horas, fue de 28% en el grupo intervenido y de 26.32% en el control. El riesgo relativo (RR) fue mayor en el grupo intervenido con un valor de RR=1.06 (IC 95% 0.57-1.98), sin diferencias entre ellos. Ver Tabla 7.

Tabla 6. Características basales de los pacientes

	Grupo Intervenido	Grupo Control	Valor P
	A	B	
No pacientes	50	57	
Edad Media en años	40.22	41.12	0.6798
Peso media en Kg.	62.16	63.19	0.4548
IMC Media de Índice	23.28	23.56	0.503
	% (N)	% (N)	
Masculino	24 (12)	21.05 (12)	0.715
Soltero	9 (18)	7.02 (4)	0.583
Vinculado	22 (11)	14.04 (8)	0.2876
Subsidiado	27 (54)	56.14 (32)	
Contributivo	24 (12)	29.82 (17)	
Sin Coomorbilidad	74 (37)	63.16 (36)	0.229
ASA 1	74 (37)	63.16 (36)	0.120
ASA 2	26 (13)	31.58 (18)	
ASA 3	0	5,26 (3)	
Cirugía Urgente	86 (43)	77.19 (44)	0.244
Cx Ginecológica	50 (25)	35.09 (20)	0,119
Cx General	50 (25)	64.9 (37)	
Anestesia Regional	71 (36)	78.95 (45)	0.403
Anestesia General	28 (14)	21.05 (12)	
Tipo Inhalatorio			0.340
Isorane	12 (6)	5.26 (3)	
Sevorane	16 (8)	15.79 (9)	
Opioides IOP	6 (3)	14.04 (8)	0.172

*Grupos: Intervenido 0.5mgKp Meperidina + Dipirona. Control: Meperidina 1mgKp

Tabla 7. Riesgos absolutos y relativos de DAP según grupos

	Riesgo Absoluto IC 95%	Riesgo Relativo IC 95%	Valor de P
Grupo Control	28% (15.1-40.8)	1	
Grupo Intervenido	26.32% (14.5-38.1)	1.06 (0.57-1.98)	0.845

Grupo Intervenido 0.5mgKp Meperidina+2,5grs Dipirona. Grupo Control: Meperidina 1mgKp

B. Dolor Agudo POP y Tipo de Cirugía

A pesar de no haber demostrado diferencias significativas en las características basales ($p=0.119$), se analizó la relación del DAP, tipo de cirugía realizada y e intensidad del DAP esperado (moderado o severo). No se evidenciaron diferencias significativas respecto a la intensidad del dolor desencadenado por el tipo de cirugía asignado y el grupo ($p=0.477$), y al realizar el análisis según la intensidad del dolor predicha y la evidencia de dolor agudo POP a las 6 horas, tampoco se encontraron diferencias significativas. $P=0.871$ y 0.714 . Ver Tablas 8, 9 y 10.

Tabla 8. Relación entre tipo de Cx y grupos*

Tipo de Cirugía	Frecuencia % (N)	
	Control	Intervenido
Cirugía General		
Laparotomía Exploratoria	28,07 (16)	18,00(9)
Colecistectomía + EVB	35,09 (20)	32,00 (16)
Cierre de Colostomía	1,75 (1)	0,00 (0)
Ginecológica		
Histerectomía	31,58 (18)	42,00 (21)
Cistopexia	1,75 (1)	0,00 (0)
Tumor de Ovario	1,75 (1)	8,00 (4)

* $P=0.119$

Tabla 9. Distribución de dolor predicho según tipo de Cx y grupos

Intensidad de dolor predicho	Frecuencia % (N)		Valor p
	Grupo		
	Control	Intervenido	
Moderado	38.6 (22)	32 (16)	0.477
Severo	61.4 (35)	68 (34)	

Tabla 10. Evaluación entre dolor predicho y DAP según grupos

Tipo de Dolor según Cx	DAP % (N)		Valor p
	Control	Intervenido	
Moderado	22.7 (5)	25 (4)	0.871
Severo	17.1 (6)	20.5 (7)	0.714

C. Dolor Agudo Postoperatorio en 24 horas

La evaluación después de las 6 horas y hasta las 24 hrs.POP, solo fue posible en el 95% de los grupos. Estas pérdidas se dieron por: No seguimiento del protocolo, vomito persistente y retiro voluntario. Ver Figura 2 y Tabla 11.

Figura 2. Causa de pérdidas durante el seguimiento

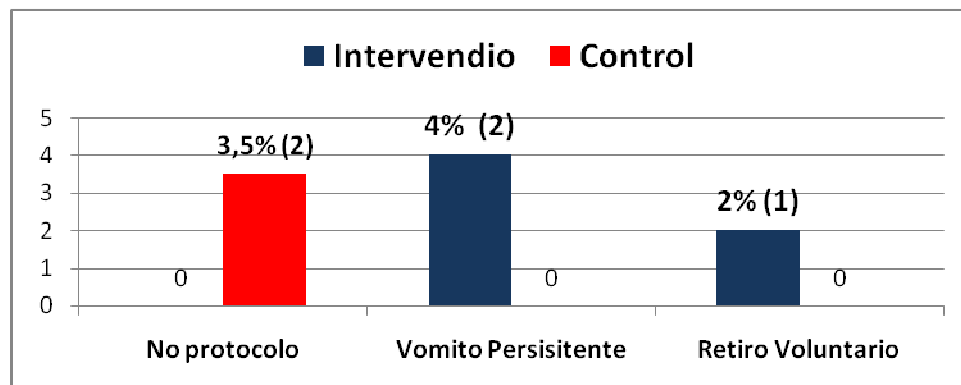
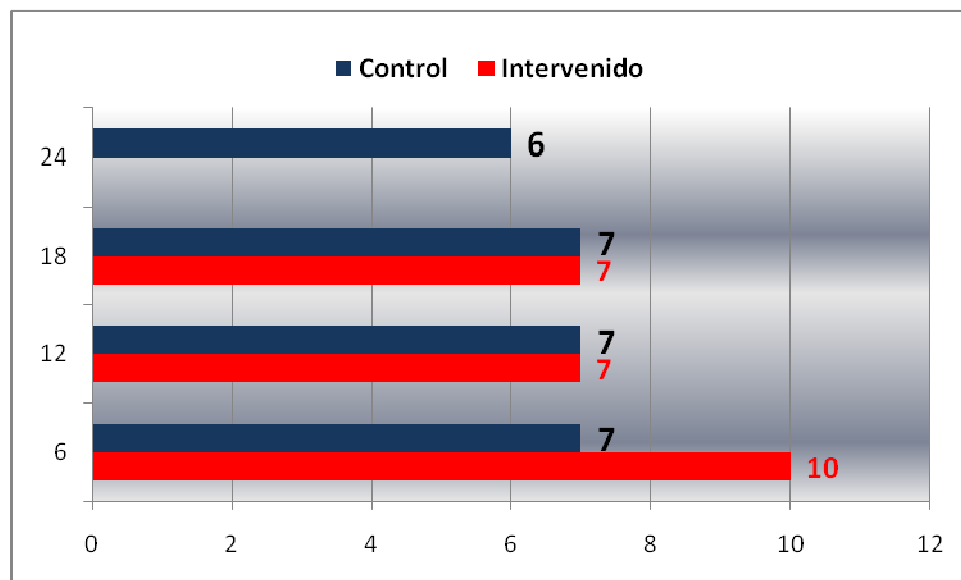


Tabla 11. Seguimiento de pacientes según grupos

	No Pacientes	
	Intervenido	Control
Evaluación	Grupo A	Grupo B
6 Horas	50	57
12 Horas	48	55
18 Horas	48	55
24 Horas	48	55

Los valores de DAP máximo fueron mayores en las primeras 6 horas en el grupo intervenido, en los siguientes intervalos de tiempo fue igual y a las 24 horas no se presento dolor en el grupo intervenido. Ver Fig. 3.

Figura 3. Valores máximo de DAP en intervalos de tiempo según grupos



Escala de dolor

Durante los periodos evaluados, los RA y RR de DAP, fueron mayores en las primeras 18 horas el grupo intervenido, pero sin diferencias significativas entre los dos grupos. Tabla 12.

Tabla 12. Riesgo absoluto y relativo de DAP en 24 horas según grupos

Dolor a las	Riesgo Absoluto IC 95%		Riesgo Relativo IC 95%	
	Control		Intervenido	
	A	B	B vs A	Valor p
6 Horas	26.32 (14.5-38.1)	28 (15.1-40.8)	1.06 (0.57-1.98)	0.845
12 Horas	11.32 (2.5-20.1)	14.5 (4.2-24.9)	1.28 (0.46-3.5)	0.624
18 Horas	3.7 (-1.4-8.7)	13.04 (2.9-23.1)	3.4 (-1.5-9)	0.091
24 Horas	3.7 (-1.5-9)	0	/	0.183

Grupo Intervenido 0.5mgKp Meperidina + Dipirona. Grupo Control: Meperidina 1mgKp

*Se realizo con pacientes en que se pudo realizar seguimiento por 24 horas. (GI=47 y GC=57)

D. Rescate Analgésico

Los rescates fueron evaluados según la necesidad del paciente e independiente del horario de la evaluación del DAP. Considerando como el “Gold Estándar” el primer rescate antes de los 360 minutos (6 horas). El tiempo promedio de rescate fue de 125 y 94 min en los grupo intervenido y control respectivamente, sin diferencias significativas $p=0.449$. En las primeras 6 horas el grupo intervenido presento mayores RA (26% vs 24.56%) y RR (1.05) de realizarse en el grupo intervenido, pero sin diferencias significativas $p=0.861$. Ver Tabla 13.

Tabla 13. Rescate de DAP según grupos y tiempo

Horas al Rescate	# Ptes rescatados		Riesgo Absoluto IC 95%		Riesgo Relativo IC 95%	
	Grupo		Control	Intervenido	RR Grupo A=1	
	A	B	A	B	B vs A	Valor p
6 Hrs.	15	15	26.3 (15-38)	30 (17-43)	1.14 (0.62-2.09)	0.845
12 Hrs.	1	5	1.8 (-1.8-5.6)	10(1.4-19)	5.40 (0.65-44)	0.074
18 Hrs.	1	5	3.7 (-1.4-8.7)	13 (2.9-23.1)	3.4 (-1.5-9)	0.091
24 Hrs.	1	0	3.7 (-1.5-9)	0	/	0.183

E. Eventos Adversos

La incidencia de eventos adversos presento mayores riesgos absolutos en el grupo control, con diferencia significativo $p=0.0055$. El mareo fue el evento adverso mas incidente en el grupo intervenido aunque sin diferencias significativas. Los demás eventos presentaron RR mayores y significativos en el grupo control, exceptuando la depresión respiratoria. Ver tablas 14 y 15.

Tabla 14. Eventos adversos según grupos y tiempo

Evento Adverso	Riesgo Absoluto IC 95%	Riesgo Relativo IC 95%	Valor de p
Grupo Intervenido	64.9% (52.1-77.6)	1	0.0055
Grupo Control	88% (78-97)	1.35 (1.09-1.68)	

Tabla 15. Eventos adversos y Riesgos según grupos

Evento Adverso	Riesgo Absoluto %		Relativo A vs B	
	Intervenido	Control	Riesgo Grupo B=1	
	A	B	RR IC 95%	Valor p
Ninguno	35.09	12	0.34 (0.14-0.78)	0.005
Nauseas	14,00	35,09	0.40 (0.16-0.86)	0.012
Mareo	28,00	24,56	1.14 (0.6-2.15)	0.664
Vómito	5.26	44	0.15 (0.04-0.48)	0.001
Depresión Res.	0	2	0	0.356
Total	64.9	88	1.35 (1-09-1.68)	0.005

CONCLUSIONES

El tipo de diseño y el cumplimiento mayor del 95% del presente estudio nos permiten darle validez al objetivo principal del presente estudio:

- ⊙ La adición de Dipirona 2.5grs a la Meperidina nos permite disminuir en un 50% los requerimientos del opioide y tener igual eficacia en el control del DAP evaluado hasta las 24 horas.
- ⊙ A pesar de presentarse mayores riesgos Absolutos y Relativos en el grupo intervenido estas diferencias no fueron significativas.
- ⊙ La incidencia de DAP del 26.32% y 28% en los dos grupos (control e intervenido) nos hace pensar que a pesar de no existir diferencias, el control del DAP no fue el óptimo, pues es muy diferente control eficaz del DAP entre los dos grupos a la no diferencia entre ellos, dado que la incidencia de DAP no fue la ideal.
- ⊙ Hubo diferencias significativas respecto a la intensidad en la evaluación del DAP entre los dos grupos a las 6 hrs. siendo mayor en el grupo intervenido.
- ⊙ No se presentaron diferencias significativas respecto al tiempo al primer rescate, riesgos absolutos y relativos de necesidad y número de rescates en 24 horas entre los dos grupos. $P= 0.449$ y $p= 0.861$.
- ⊙ Dado que el presente estudio incluyó cirugías catalogadas como desencadenantes de dolor moderado y severo, se realizó análisis de subgrupos tanto en la distribución de cada una de ellas, sin encontrar

diferencias significativas y el análisis posterior relacionando tipo de dolor predicho con DAP encontrado a las 6 horas, tampoco evidencio diferencias significativas. Valores de $P=0.871$ y 0.714 respectivamente.

- ⊙ A pesar que nuestro diseño no se realizo para demostrar menores eventos adversos, si es la obligación en este tipo de estudios su reporte y análisis, en el cual encontramos en general mayores riesgos absolutos y relativos en el grupo control con diferencias significativas $p=0.0055$.
- ⊙ El análisis de cada evento adverso nos demostró que solo el mareo presento mayores riesgos absolutos y relativos en el grupo intervenido, las nauseas y el vomito predominaron en el grupo control.
- ⊙ La depresión respiratoria se presentó solo en el grupo control.

DISCUSIÓN

Es necesario resaltar que la mayoría de estudios que existen en la literatura mundial, con el uso de opiodes en DAP, es a través de PSA, lo cual aumenta los costos. Sin embargo la literatura reporta incidencia de DAP entre 46 y 53%^{3 - 4}.

Los resultados de los estudios nos muestran que la asociación de dipirona a la meperidina, permite disminuir los requerimientos de opiodes en un 50% para el control de DAP, superior a los hallazgos de Aubrun y Col⁵, realizados en Paris con paracetamol más morfina donde reportaron una disminución del 37% en el pos operatorio de pacientes con dolor moderado.

Este estudio muestra que la analgesia multimodal, al asociar dipirona a cualquier AINES permite un ahorro de opiodes significativo.

Este ensayo clínico nos permite incentivar el uso de opiodes en el manejo de DAP, con mejores resultados obtenidos con relación al estudio realizado en el Hospital San Vicente de Paúl de la ciudad de Medellín donde la droga mas utilizada fue la dipirona, con resultados desfavorables en el 69% de los pacientes⁶.

A pesar de no tener un control efectivo del DAP (27%) en promedio, este si fue menor que lo reportado en la primera fase y menor que los datos epidemiológicos de nuestra institución (Nubia Camacho) en el año 1995⁷ lo cual no nos puede dejar contentos, pues a pesar de disminuir en un 30% la incidencia, aun tenemos

³ Bustos Torres M, Estévez Iñigo A , Gallego García J, Mayo Moldes M, estudio comparativo de la eficacia nalgésica del tramadol versus morfina-metamizol tras histerectomía abdominal, sitio Web de la Sociedad española del Dolor.

⁴ Macintyre p: Safety and efficacy of patient controlled – analgesia, British Journal of anaesthesiology 2001; 87, 1, 38 – 48.

⁵ Aubrun*, F. Kalfon, P. Mottet, A. Bellanger, O. Langeron, P. Coriat and B. Riou, Adjunctive analgesia with intravenous propacetamol does not reduce morphine-related adverse effects, British Journal of Anaesthesia 90 (3): 31419 (2003).

⁶ Elkin F. Cardona Duque Martha Lucía Castaño Gaviria, Aida Maired Builes Gutiérrez, Gustavo Andrés Castro Torres. Manejo del dolor postquirúrgico en el Hospital Universitario San Vicente de Paul de Medellín.

⁷ Camacho N, Incidentes en la unidad de recuperación postquirúrgica Hospital Universitario Ramón González Valencia. Bucaramanga, 2000,67p. Universidad Industrial de Santander. Escuela de Salud. Postgrado de Anestesiología y Reanimación.

un valor alto de DAP y con los datos del presente estudio estamos diciendo que uno de cada 4 pacientes presentar dolor y el objetivo es una DAP de cero a tres y ahí debemos enfocar nuestra atención.

A pesar que esta disminución y seguridad de las dosis empleadas, nos permitirá sugerir su uso por medico general, creemos que es preferible tener 26% de DAP a un 37 o un 45% mientras se diseñan nuevos estudios que logres disminuir la incidencia de DAP a valores menores del 10%

La seguridad de dosis menores con resultados de menores eventos adversos es muy conocida (evento adverso es directamente proporcional a la dosis empleada) y este fue lo que nosotros pudimos corroborar en el presente estudio. La Mayor incidencia de mareo, pudiera darse por el efecto aditivo de la Dipirona y la meperidna a nivel central, sin descartar la influencia del tipo de anestesia.

La literatura mundial reporta eventos adversos con opiodes hasta del 73%⁸ y otros estudios muestran resultados controversiales en los que no se observa diferencia en la analgesia multimodal⁹.

Podríamos sugerir que un nuevo estudio con dosis de meperidina de 0,75 mg/trK + dipirona podrían llegar no solo a ser seguras sino a lograr un control mas eficaz del DAP y el diseño de ese trabajo seria un nuevo ECC, para el cual estamos dando el numero de pacientes que se requieren: Disminución del DAP del 28% al 10% con poder del 90 y significancia del 5%.

⁸ Frédéric Aubrun, M.D, Stéphanie Monsel, Olivier Langeron, M.D, Pierre Coriat, M.D, Bruno Riou, M.D, Ph.D. Postoperative Titration of Intravenous Morphine in the Elderly Patient. *Anesthesiology* 2002; 96:17–23.

⁹ Bustos Torres M, Estévez Iñigo A , Gallego García J, Mayo Moldes M, estudio comparativo de la eficacia nalgésica del tramadol versus morfina-metamizol tras histerectomía abdominal, sitio Web de la Sociedad española del Dolor.

BIBLIOGRAFÍA

POGATZKI-ZAHN MD, Esther M.; ZAHN MD, PhD, Peter K.; BRENNAN MD, Timothy J. PhD. Postoperative pain—clinical implications of basic research Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology Vol. 21, No. 1, pp. 3e13, 2007 doi: 10.1016/j.bpa. 2006. 11.003. (1)

CARDONA DUQUE, Elkin F.; CASTAÑO GAVIRIA, BUILES GUTIÉRREZ, Martha Lucía; MAIRED, Aida; CASTRO TORRES, Gustavo Andrés. Manejo del dolor posquirúrgico en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín. (2)

Loeser J, Butler S, Chapman C, Turk D. Boníca Terapéutica del Dolor, 3 ed, vol 1, p, 909. (3)

Riychey R, Optimizing postoperative pain management. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2006;73 (suppl 1): 72-76. (4)

Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM, effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. The Board of Management and Trustees of the British Journal of Anaesthesia, 2002; 89; 409- 423. (5)

Cadavid A, Gaviria S. Dolor Postoperatorio. En: Cadavid A, Estupiñán J, Vargas J. Fundamentos de Medicina Dolor y Cuidado Paliativo, 1 ed .Medellín Colombia 2005.p.97 -110. (6).

CHRISTOPHER LYSAKOWSKI, Nadia Elia, Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs or selective cyclooxygenase -

2-inhibitors and patient – controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone?. *Anaesthesiology*. 2005;103:1296-1304. (7).

CAMACHO N, Incidentes en la unidad de recuperación posquirúrgica Hospital Universitario Ramón González Valencia. Bucaramanga, 2000,67p. Universidad Industrial de Santander. Escuela de Salud. Postgrado de Anestesiología y Reanimación. (8)

NAZARIAN David, Update on Advances in Peri-operative Acute Pain Management in the Surgical Patient, business briefing: global surger y 2004. (9)

GILLIAN R, Hamilton, Thomas F. Historian de la anestesia: in the arms of morpheus; the development of morphine for postoperative. Pain relief; *Canadian journal of anesthesia*, 2000 p, 367 -374. (10)

McQuay H. Opioids in Pain Management the LANCET, vol 353, junio 26 - 1999,p. 2229 – 2231. (11)

Herrera H, Barragán S, Barbolla S, Canto A, Castañeda G, León M, Genis M, Granados V, Gutiérrez J, Consenso de un Grupo de Expertos Mexicanos. Eficacia y Seguridad del Metamizol (Dipirona) *Gaceta Medica de México* vol 140- 2004 <http://www.medichi.cl/web/grunenthal/pregunta7.htm>. (12)

FLEISS, Joseph I. *Statistical methods for rates y proportions* 2da. Ed. Cap. 2 33-49. (13)

GREENLAND S. *Introduction to regression modelling en modern epidemiology*. Second edition 1998. Ed. Lippincott Williams & wilkinscap. Buenos Aires Argentina. Cap.21, págs.401-432. (14)

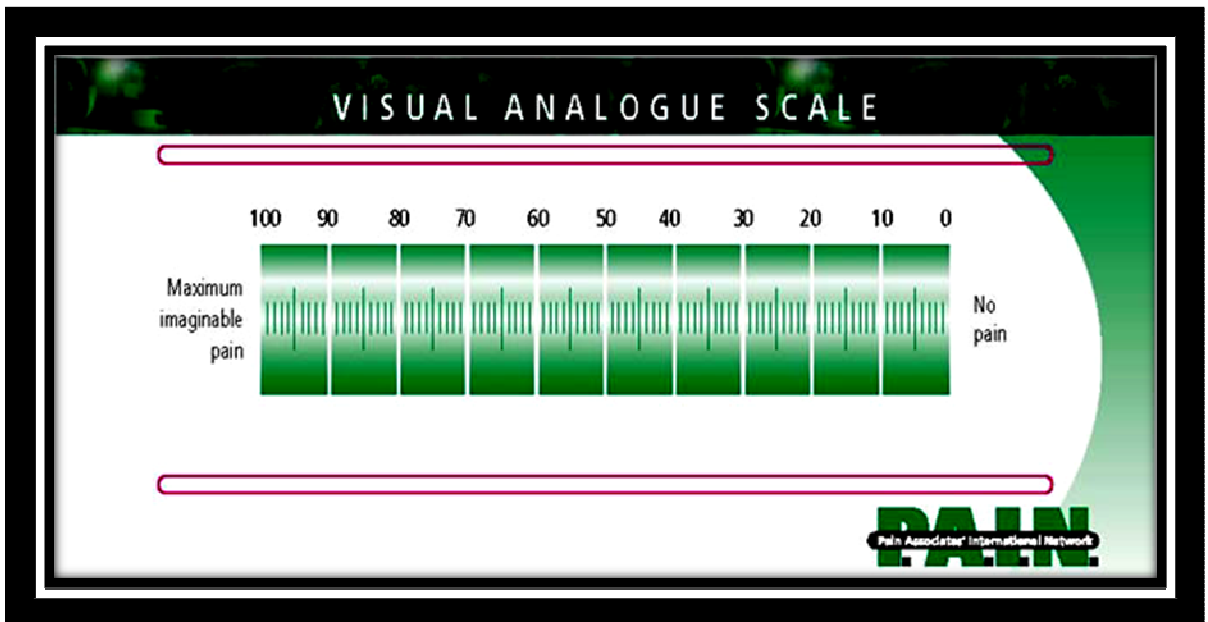
ROTHMAN, k; Greenland S. Precision and validity of studies, en modern Epidemiology. Second edition 1998. Ed. Lippincott Williams & wilkinscap. Buenos aires argentina. Cap.8, págs.119-133. (15)

StataCorp. 2006. Stata Statistical Software: Release 9.0. College Station, TX; Stata Corporation. (16)

ANEXO A

Evaluación del Dolor Agudo postoperatorio

Escala visual análoga



ANEXO B

Instrumento de recolección de la información

Hospital Universitario de Santander - Universidad Industrial de Santander														
EFICACIA DE LA ASOCIACIÓN DIPIRONA-MEPERIDINA EN LA DISMINUCIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS DEL OPIOIDE EN DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA ABDOMINAL														
Ensayo Clínico Controlado			Consecutivo			Protocolo			A		B			
Fecha:	Día		Mes		Año	HC No.								
Nombre Paciente:										Edad		Años.		
Dirección:									Tel:					
Estado Civil	S	C	UL	Seg. Social		V	S	C	SOAT	Estudios	P	B	U	
Peso	Kg		Talla		Cms.		Genero		M	F	Cirugía	U	E	ASA:
Dx:														
Cx Propuesta:														
Coomorbilidad:		CV		Diabetes		EPOC		Nefropatía		Otra				
Variables Anestésicas y Eventos IOP														
Variables Anestésicas						Eventos y Drogas IOP				SI		NO		
Tipo de Anestesia:	SI	NO	Uso de		SI	NO	Dolor							
General EV			Oxido Nitroso				Hipotensión							
Gral. Balanceada			Opioides IOP				Hipertensión							
Gral. Inhalatoria			Isorane				Taquicardia							
Anestesia Mixta			Sevorane				Vomito							
Regional			Desflurane				Opioide IOP							
Otra:			Otro				Metoclopramida IOP							
Hora Inicio Cx				Hora Final				Ondansetron IOP						
Tiempo Qx :								Dexametasona IOP						
Evaluación del Dolor Agudo Post-Operatorio														
Hora de administración de inicio Analgésico según protocolo														
Variables servicio de recuperación y Hospitalización														
Hora	Escala	Rescate	SI	NO	Evento Adverso		SI	NO	Evento Adverso		SI	NO		
					Prurito				Estreñimiento					
					Mareo				Retención Urinaria					
					Vomito				Depresión Respiratoria					
					Nauseas				Rash					
					Somnolencia				Otra					
Cualquier duda favor contactar: Drs. José Rafael Ramos, Héctor Julio Meléndez F. Anestesiología HUS Tel: 6342962														

ANEXO C

Instructivo recolección información

1. **Consecutivo:** será asignado por la central y servirá como protección en la tabulación de datos.
2. **Protocolo:** será asignado por la central y diligenciado por anesthesiologo a cargo.
3. **Fecha:** diligenciar según formato día, mes y año.
4. **Historia clínica:** recolectado de la historia clínica.
5. **Nombre del paciente:** recolectado de la historia clínica.
6. **Edad:** en años cumplidos.
7. **Dirección:** domicilio actual del paciente.
8. **Estado civil:** **S:** soltero, **C:** casado, **UL:** unión libre.
9. **Seguridad social:** tomado de la historia clínica; **S:** Subsidiado, **C:** contributivo, **SOAT:** seguro contra accidentes de transito **V:** vinculado.
10. **Estudios:** Nivel educativo del paciente; P: primario B: bachiller. U: universidad.
11. **Peso:** En kilogramos.
12. **Talla :** En centímetros
13. **Genero:** **M:** masculino, **F:** femenino.
14. **ASA:** Según la sociedad americana de anesthesiologos y será otorgada por el anesthesiologo de sala.
15. **Tipo de cirugía:** marcar según el instrumento, como urgencias o electiva.
16. **Dx:** diagnostico con que va a ser llevado a cirugía.
17. **Cx propuesta:** Anotar la cirugía propuesta por el cirujano.
18. **Coomorbilidad:** marcar con una X en el instrumento enfermedades concomitantes según su presencia en el paciente.
19. **Tipo de anestesia:** marcar con una X en Si o No de acuerdo a los ítems descritos

- 20. Eventos adversos o drogas IOP:** marcar con una X en Si o No de acuerdo a los ítems descritos
- 21. Hora de inicio de la CX:** Llenar la hora en que se inicio la cirugía.
- 22. Tiempo Qx:** Escriba el tiempo quirúrgico en minutos a partir del inicio de la incisión hasta el cierre de la piel.
- 23. Hora de inicio Analgésico según protocolo** Anotar la hora en que se inicio la aplicación del protocolo.
- 24. Hora de evaluación;** Anotar la hora en que el investigador evalúa al paciente.
- 25. Escala:** se le plica escala visual análoga y se anota el puntaje que el paciente manifieste entre 0 -100 puntos.
- 26. Rescate:** Anotar si se realizo dosis de rescate, y la hora.
- 27. Evento adverso POP:** marcar con una X en Si o No de acuerdo a los ítems descritos
- 28. Otros:** espacios para otros datos o eventos no contemplados anteriormente.

ANEXO D

Consentimiento informado

Eficacia de la asociación dipirona-meperidina en disminución de los requerimientos del opioide en pacientes con dolor agudo postoperatorio de cirugía abdominal

Fecha: _____ Nombre: _____

Yo, _____ identificado con cedula de ciudadanía No _____ de _____ que voy a ser operado en mi cavidad abdominal, cirugía que se llama: _____

Información para el paciente:

Se me ha informado que: en el momento no existe una droga que me garantice 100% la ausencia de dolor postoperatorio, sin embargo las drogas que mejores resultados han mostrado son los opioides (drogas tipo morfina o similares). Que se esta realizando un estudio cuyo objetivo es determinar si la combinación de meperidina mas dipirona (droga no opioide) disminuye los requerimientos de meperidina en el manejo de dolor agudo postoperatorio. Estas drogas están aprobadas por el Ministerio de Salud para su uso en seres humanos y sus dosis están dentro de los rangos aprobados). El estudio que se realizara durante las 24 horas de mi periodo postoperatorio. Los resultados obtenidos en este estudio ayudara a los médicos a ofrecer mejores alternativas para el manejo del dolor postoperatorio. Para poder evaluar la eficacia de estas drogas yo quedare asignada en forma aleatoria (a la suerte) a uno de los dos grupos y no tendré conocimiento de su contenido.

Tipo de estudio, Procedimientos y Riesgos

El presente estudio esta catalogado como de riesgo mayor al mínimo, al proponerse una intervención farmacológica. Si usted acepta participar, y según el grupo al que este asignada se le aplicaran las drogas correspondiente antes de terminar su cirugía y en las siguientes 24 hrs del postoperatorio. Se le realizara seguimiento por anestesiólogo y por residentes (médicos que están estudiando anestesiología) quienes actuaran éticamente en el control de posibles complicaciones o la persistencia de dolor.

Beneficios y Compensación

Igualmente se me ha informado que yo no recibiré dinero alguno por mi participación y que el presente estudio no esta patrocinado por ninguna casa fabricante de las drogas que se utilizaran. Pero a su vez que puedo recibir los posibles benéficos de mi participación directa, como es la disminución del dolor postoperatorio, que si los llegare a presentar se me administrara una droga llamada de rescate con el fin de disminuir su presentación (morfina). Igualmente los resultados del presente estudio servirán para aplicaciones posteriores en paciente con cirugía abdominal. Los medicamentos del estudio no le acarrear costos adicionales a su cirugía.

Responsabilidades del paciente

Usted debe permitir la realización de la intervención farmacológica que propone el presente estudio. Es importante que cumpla también con el tratamiento recomendado por su médico tratante. Usted ayudará mucho si le dice a su médico cualquier molestia que presente durante su postoperatorio.

Alternativas

No existe un método alternativo más seguro que permita obtener la información que estamos solicitando. Si usted escoge no participar en el estudio, su doctor le ofrecerá el tratamiento que el crea más recomendable.

Confidencialidad

Sólo su doctor y sus colaboradores sabrán que usted está participando en el estudio. Los registros que se hagan se harán identificándolo sólo con un código y no con el nombre; Si los resultados de este estudio son publicados, usted no será identificado por el nombre.

Personas a contactar y Responsables del estudio

Para cualquier evento relacionado con sus derechos y deberes relacionados con la participación en este estudio, acerca de lo que debe hacer en caso de que sienta alguna molestia, puede comunicarse con:

- 1: Dr. José Rafael Ramos Julio Tel 315 7146126
2. Comité de Ética del HUS Tel 632500

Terminación del estudio

Usted entiende que su participación en el estudio es voluntaria. En cualquier momento usted puede retirar su consentimiento a participar en el estudio, sin que su tratamiento medico posterior se vea afectado. Su médico también podrá detener el estudio por razones médicas u otras razones.

Aceptación

La Resolución 008430 del Ministerio de Salud Nacional exige consignar el nombre del paciente o participante, su firma o huella digital, su identificación personal. Exige también la firma de dos testigos con su nombre dirección y fecha de la firma, y que indique su parentesco con el paciente. El médico o responsable de obtener el consentimiento informado debe firmar y consignar sus datos de identificación personal, lugar y fecha de obtención del consentimiento. Por lo cual acepto mi participación en el estudio “Eficacia de la asociación dipirona-meperidina en disminución de los requerimientos de opiodes en dolor agudo postoperatorio”. Acepto, entiendo y autorizo ser incluido en el presente estudio. Recibí amplia

información así como respuestas a mis preguntas, se me dio la oportunidad de analizar la situación para tomar la decisión de participar.

Investigador

Paciente

Dr. José Rafael Ramos Julio

Paciente cc

Testigo 1

Testigo 2

Nombre

Nombre