

## UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

### RED BIBLIOTECARIA MATÍAS

### DERECHOS DE PUBLICACIÓN

#### DEL REGLAMENTO DE GRADUACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

#### Capítulo VI, Art. 46

**“Los documentos finales de investigación serán propiedad de la Universidad para fines de divulgación”**

#### PUBLICADO BAJO LA LICENCIA CREATIVE COMMONS

Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Unported.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



“No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original.”

Para cualquier otro uso se debe solicitar el permiso a la Universidad

**UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO**  
**FACULTAD DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**“DR. LUIS EDMUNDO VÁSQUEZ”**  
**DOCTORADO EN MEDICINA**



UNIVERSIDAD DR. JOSÉ  
**MATÍAS DELGADO**  
SAN SALVADOR, EL SALVADOR C. A.

**Efectividad de la analgesia multimodal preventiva usando la vía neuroaxial y sistémica para el manejo de dolor agudo postoperatorio agudo en cirugía ortopédica.**

**Tesis presentada para optar al título de**  
**DOCTOR EN MEDICINA**

**Por**

**Sarah Lahud Cuadra**

**Samuel Alexander Linares Gavidia**

**Asesor:**

**DRA. ZAYRI GERALDINE GARCÍA MELÉNDEZ**

**ANTIGUO CUSCATLÁN, LA LIBERTAD, 3 DE MARZO 2017**



UNIVERSIDAD DR. JOSÉ  
**MATÍAS DELGADO**  
SAN SALVADOR, EL SALVADOR C. A.

## **AUTORIDADES**

Dr. David Escobar Galindo  
**RECTOR**

Dr. José Enrique Sorto Campbell  
**VICERRECTOR Y VICERRECTOR ACADÉMICO**

Dr. José Nicolás Astacio Soria  
**DECANO DE LA FACULTAD DE DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**“DR. LUIS EDMUNDO VÁSQUEZ”**

Dra. Claudia Lara  
**COORDINADOR DE LA CARRERA**

## **TRIBUNAL CALIFICADOR**

Dr. José Zanoni Yada  
**Presidente del Jurado evaluador**

Dr. José Mario López Saca  
Dr. Jonathan Gómez Hernández  
**Jurado evaluador**

Dra. Zayri Geraldine García Meléndez  
**Asesor**

**ANTIGUO CUSCATLÁN, LA LIBERTAD, 3 DE MARZO 2017**

**ACTA DE EVALUACIÓN DE TESIS POR EL JURADO**

En la ESCUELA DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO,  
a las 16 horas con 15 minutos del día 3 del mes de marzo de 2017

reunidos los suscritos miembros del jurado examinador de la Tesis de Grado titulada:

TEMA:

**Efectividad de la analgesia multimodal preventiva usando la vía neuroaxial y sistémica para el manejo de dolor agudo post operatorio en cirugía ortopédica**

Presentada por los egresados de la carrera de Doctorado en Medicina:

1. SARAH LAHUD CUADRA
2. SAMUEL ALEXANDER LINARES GAVIDIA
3. \_\_\_\_\_ 0

Para optar al Grado de:

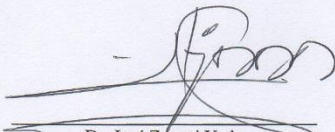
DOCTOR EN MEDICINA

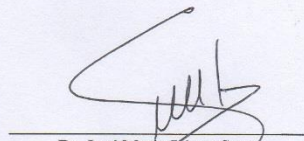
**HACE CONSTAR QUE:** Habiendo revisado y evaluado en forma individual su contenido escrito, de conformidad al Art. 41, 42 y 43 del Reglamento de Graduación

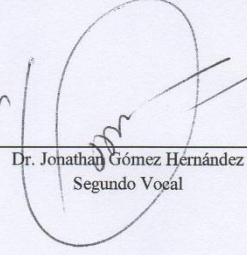
**ACORDARON DECLARARLA:**

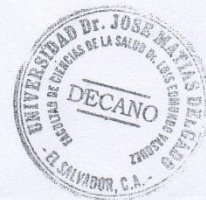
- APROBADA SIN OBSERVACIONES  
 APROBADA CON OBSERVACIONES  
 REPROBADA

No habiendo más que hacer constar, damos por terminada la presente acta que firmamos, entregando el original a la Secretaría de esta Unidad Académica.

  
Dr. José Zanoni Yada  
Presidente

  
Dr. José Mario López Saca  
Primer Vocal

  
Dr. Jonathan Gómez Hernández  
Segundo Vocal



## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por cada una de las bendiciones en nuestras vidas, por llenarnos de amor, sabiduría y fortaleza durante los años de nuestra carrera, por permitirnos crecer y ser personas capaces de servir a los demás, por rodearnos de compañeros que se han convertido en otra familia y por permitirnos hoy iniciar otra nueva etapa en nuestra vida.

A nuestros padres, por dar el sí junto a nosotros desde el inicio de este caminar, por apoyarnos de manera incondicional, dándonos su amor y llenándonos de fortaleza en los momento más difíciles, por guiarnos hasta convenirnos en las personas que somos por medio de su ejemplo y dedicación.

A nuestra asesora y madre en la investigación, Dra. Zayri Garcia, por demostrarnos que los limites no son más que retos que nos acercan a lo que nuestro corazón anhela, gracias por su amistad, por sus consejos, por su esfuerzo en esas noches de desvelo llenas de risas y por siempre animarnos a seguir caminando.

Al departamento de Anestesiología del Hospital Nacional San Rafael, en especial al Dr. David Alas y a la Licda. Rina Chevez por su valiosa colaboración para el desarrollo de este proyecto.

Al personal Médico Residente y de Enfermería del Servicio de Ortopedia y Traumatología, por su apoyo para el adecuado desarrollo del presente trabajo.

A la Licda. Reina de la Paz Cruz Velásquez por su colaboración en el estudio.

## DEDICATORIA

A mis padres, Luis y Esperanza, por amarme y apoyarme en cada uno de mis sueños, siendo un pilar fundamental en mi vida.

A mis hermanos, por caminar a mi lado creyendo en mí y llenándome de amor;

A Jimena, por ser mi mejor amiga y siempre recordarme que era capaz de alcanzar mis metas.

A mis abuelitas, por soñar a mi lado y por cuidarme siempre.

A Samuel, por ayudarme a ver este reto hecho realidad.

Proverbios 16:3,  
*Encomienda a Jehová tus obras, y tus pensamientos serán afirmados.*

**Sarah**

A mis padres, Mirna y Samuel, por su apoyo incondicional, su cariño y todo el esfuerzo y amor que dedicaron a mi formación.  
A mi hermana Marcella y demás familia, por todo el cariño y apoyo recibido.  
A Sarah, por ayudar a cumplir uno de nuestros más grandes sueños.

*“En algún lugar, algo maravilloso está esperando a ser descubierto”*  
-Carl Sagan

**Samuel**

# INDICE

I.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
II.	JUSTIFICACIÓN .....	13
III.	ANTECEDENTES DE INVESTIGACIÓN.....	15
IV.	OBJETIVOS.....	19
	Objetivo general.....	19
	Objetivos específicos.....	19
V.	PLANTEAMIENTO DE HIPOTESIS .....	20
	Hipótesis de investigación .....	20
	Hipótesis nula .....	20
VI.	MARCO TEORICO.....	21
	Generalidades .....	21
	Fractura de miembros inferiores .....	21
	Dolor agudo postoperatorio .....	22
	Neurofisiología del dolor .....	22
	Analgesia multimodal. ....	27
	Analgesia preventiva .....	28
	Evaluación del dolor .....	28
	Manejo del dolor .....	30
	Fármacos.....	31
	Opioides .....	31
	Fármacos no opioides (AINEs) .....	35
	Anestésicos .....	38
	Pregabalina .....	40
VII.	METODOLOGÍA .....	41
	1. Tipo de estudio:.....	41
	2. Población: .....	41
	a. Población diana: .....	41
	b. Población accesible: .....	41
	3. Muestra:.....	41

a.	Marco muestral: .....	41
b.	Unidad de análisis:.....	41
c.	Tamaño de la muestra .....	42
d.	Proceso de distribución de la muestra: .....	43
e.	Selección de la muestra:.....	43
f.	Aleatorización de la muestra: .....	43
4.	Criterios de inclusión .....	43
5.	Criterios de exclusión .....	44
6.	Operativización de variables .....	45
7.	Estudio piloto y capacitación para validación del protocolo de investigación. ....	48
a.	Fiabilidad y validez.....	48
b.	Fiabilidad sobre los instrumentos de recolección de datos.....	48
c.	Capacitación del personal de salud y los sujetos enrolados.....	49
8.	Proceso de recolección de datos.....	50
a.	Reclutamiento .....	50
b.	Asignación aleatoria.....	50
c.	Establecimiento del ciego, seguimiento y análisis .....	51
9.	Consideraciones éticas y legales .....	53
a.	Aspectos éticos.....	53
b.	Terminación del estudio .....	53
c.	Monitoreo.....	54
d.	Prevención, detección y manejo de síntomas .....	54
e.	Principios legales .....	55
f.	Adquisición de medicamento .....	55
10.	Análisis estadístico de datos .....	58
VIII.	RESULTADOS .....	60
1.	Distribución de casos según variables sociodemográficas .....	61
2.	Distribución de casos según clasificación de riesgo pre operatorio y región anatómica intervenida.....	62
3.	Caracterización de los episodios de dolor .....	64



3.1 Distribución del número de episodios de dolor según frecuencia en todos los grupos.	64
3.2 Distribución del número de episodios de dolor según frecuencia entre grupos	65
3.3 Distribución de episodios de dolor según intensidad reportada por Escala Verbal Numérica (EVN)	66
3.4 Distribución por episodios de dolor según promedio de intensidad reportada por Escala Verbal Numérica (EVN)	67
3.5 Distribución de los episodios de dolor según promedio de intensidad reportada por Escala Verbal Numérica (EVN)	69
3.6 Distribución por episodios de dolor según promedio en tiempo de aparición	70
3.7 Distribución de los episodios de dolor según promedio en tiempo de aparición	71
3.8 Distribución del promedio de intensidad y promedio en tiempo de aparición de los episodios de dolor	72
4. Distribución de episodios de dolor según intensidad y región anatómica intervenida quirúrgicamente.	73
5. Distribución de casos según efectos adversos presentados.	74
6. Eficacia analgésica en base a riesgo/beneficio del enfoque multimodal preventivo	74
6.1 Número Necesario a Tratar (NNT) “Grupo PRE MOR”	74
6.2 Número Necesario a Tratar (NNT) “Grupo MORFINA”	76
6.3 Número Necesario a Dañar (NNH) “Grupo PRE MORF”	77
6.4 Número Necesario a Dañar (NNH) “Grupo MORFINA”	78
7. Pertinencia de medicamentos analgésicos para el manejo de los episodios de dolor según intensidad.	80
IX. DISCUSIÓN	82
X. LIMITANTES DEL ESTUDIO	88
XI. CONCLUSIONES	89
XII. RECOMENDACIONES	93
XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	94
XIV. GLOSARIO	1
XV. ANEXOS	3
Anexo 1. Hoja de recolección de datos	3
Anexo 2. Consentimiento informado	4
Anexo 3. Hoja de información para paciente	7

Anexo 4. Carta de aprobación de Comité de ética de investigación clínica (CODEIC-HNSR)	9
Anexo 5. Carta de aprobación para la compra del medicamento por parte de la dirección del HNSR	10
Anexo 6. Solicitud de compra de medicamento por parte de farmacia central del HNSR	11
Anexo 7. Solicitud de compra de medicamento en la DNM	12
Anexo 8. Factura de compra de morfina con firma de recepción del medicamento	13
Anexo 9. Fractura de compra de placebo	14
Anexo 10. Respaldo químico físico del almidón	15
Anexo 11. Cronograma	16
Anexo 12. Presupuesto	17

## RESUMEN

El presente trabajo de investigación es un ensayo clínico, controlado, aleatorizado, consecutivo, a doble ciego, de intervención terapéutica fase IV, que fue desarrollado en el período comprendido entre octubre de 2016 y febrero de 2017 y que tiene como objetivo determinar la efectividad de la analgesia multimodal preventiva usando vía neuroaxial y sistémica para el manejo del dolor agudo postoperatorio en cirugía ortopédica; caracterizando los episodios de dolor en cuanto a frecuencia, intensidad, tiempo de aparición, dolor no controlado y máximo dolor referido; además determinando el riesgo y beneficio de este enfoque analgésico. Lográndose determinar que el período de analgesia postoperatoria se prolonga al utilizar un enfoque multimodal preventivo con neuromoduladores (pregabalina 150 mg VO) y morfina Intratecal (100 µg/kg) administrados previo al procedimiento quirúrgico, combinados con anestesia espinal y AINES sistémicos I.V al lograr evidenciar un retraso en el apareamiento del primer episodio de dolor en los grupos tratados versus al grupo manejado con placebo; sin embargo, se pudo constatar que existe un mal manejo del dolor en el servicio de ortopedia comprobado en que la mayoría de las dosis de los analgésicos pautado (dosis fijas en horario), la presencia de altos porcentajes de dolor no controlado en 24 horas e incluso en la presencia de un 4º episodio de dolor que en todos los grupos fue severo (máximo dolor referido= 10).

**Palabras claves:** Analgesia multimodal, analgesia preventiva, morfina intratecal, pregabalina, dolor postoperatorio, ortopedia

## I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define al dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con el daño tisular actual o potencial, o descrito en términos de dicho daño<sup>(1)</sup>. El dolor postquirúrgico es un síntoma esperado e inevitable en todo paciente sometido a cirugía, con prevalencia del 80 al 100% de los casos <sup>(2,3)</sup>. Su manejo satisfactorio es uno de los retos más importantes en el ámbito quirúrgico, ya que es difícil de controlar, no solo por la gran cantidad de mecanismos que influyen en este sino también por su intensidad.

La cirugía ortopédica es considerada uno de los procedimientos que más dolor genera durante el período postoperatorio,<sup>(4,5)</sup> hasta donde el 64% es dolor severo<sup>(6)</sup>. El dolor postoperatorio en cirugía ortopédica generalmente es de tipo somático, resultado de lesión tisular e iniciado por la activación de nociceptores cutáneos y de tejidos profundos en el caso de fracturas óseas.<sup>(7)</sup>

La presencia de dolor postquirúrgico no controlado se relaciona a períodos de hospitalización prolongados<sup>(8)</sup>, mayores costos hospitalarios<sup>(9,10)</sup> y mayor riesgo de desarrollar cuadros de dolor crónico.<sup>(11)</sup> Además es causa de incomodidad y sufrimiento innecesario para el paciente.<sup>(12)</sup> A pesar de esto, el dolor continúa siendo subvalorado, hasta el 80% de los pacientes reciben manejo analgésico inadecuado<sup>(13)</sup>. Estudios reportan que el 82% de los pacientes presentan dolor posterior a la administración de medicación analgésica y que de estos 39% poseen dolor moderado o severo<sup>(14)</sup>.

Una de las principales causas del manejo inadecuado del dolor, es la falta de medición sistemática con escalas validadas. Lo anterior es evidenciado por estudios que muestran que solo 29.1% de los médicos entrevistados usan siempre escalas para evaluar el dolor. Por otro lado, el miedo al uso de opioides es evidente en los servicios médicos; la creencia de que muchas condiciones como la depresión respiratoria y las adicciones son comunes, y que estos medicamentos deben ser reservados únicamente al dolor severo son algunos de los factores que disminuye el uso de estos fármacos<sup>(15)</sup>, lo cual es evidente en El Salvador donde el consumo de morfina para 2013 fue tan solo de 0.3118 mg/cápita, muy por debajo de la media global para ese mismo año (6.27 mg/cápita)<sup>(16)</sup>. Otro obstáculo importante es la falta de un enfoque multimodal para lograr la analgesia óptima.

En El Salvador no existen protocolos para el manejo del dolor postoperatorio en pacientes hospitalizados, tampoco existen estudios publicados que valoren el uso de analgesia multimodal preventiva.

Por todo lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación ¿Cuál es la efectividad de la analgesia multimodal preventiva usando vía neuroaxial y sistémica para el manejo del dolor agudo postoperatorio en cirugía ortopédica?

## II. JUSTIFICACIÓN

El manejo oportuno del dolor postoperatorio es de vital importancia ya que tiene efectos directos a nivel cardiovascular, neuroendocrino y respiratorio, convirtiéndose en un desafío para el médico tratante.<sup>(17)</sup> Se ha demostrado que más del 70% de los pacientes sometidos a intervención quirúrgica presentan dolor clasificado entre moderado a severo.<sup>(18)</sup>

Es por tanto que una intervención adecuada, anticipada y oportuna para el control del dolor postquirúrgico proporciona comodidad post operatoria del paciente, disminución de la respuesta simpática al dolor (taquicardia, hipertensión), disminución de las respuestas psicológicas (angustia, insomnio, llanto), reducción de la incidencia de trombosis por la movilización temprana, autosuficiencia, menor estancia hospitalaria, reincorporación a la vida productiva en menor tiempo, confort postoperatorio para la familia y el equipo médico<sup>(19)</sup> y disminución en el número de reingresos<sup>(20)</sup>.

Una de las estrategias más utilizadas para el manejo del dolor agudo postoperatorio es la analgesia multimodal, definida como la combinación de dos o más fármacos que actúan en diferentes mecanismos analgésicos<sup>(21)</sup> con el objetivo de aumentar la analgesia y minimizar la dosis de los medicamentos y los efectos adversos asociados<sup>(22,23)</sup>. Además el enfoque multimodal provee mayor disminución en la intensidad del dolor, recuperación funcional más acelerada, mayor satisfacción del paciente y menor tiempo de estancia hospitalaria<sup>(24)</sup>.

Otra técnica usada en el manejo del dolor, es la analgesia preventiva, ésta consiste en la administración de analgésicos antes del estímulo nocivo con el fin de bloquear la hipersensibilización en el sistema nervioso y el dolor asociada a esta<sup>(25)</sup>. Se ha demostrado

que la analgesia preventiva puede reducir el dolor agudo y contribuir a la reducción del dolor crónico postoperatorio<sup>(26)</sup>.

Existen estudios que abordan la implementación simultánea del enfoque multimodal y preventivo, un estudio por Kang H y col. demostró que la aplicación de ambas técnicas está asociado a menor intensidad del dolor, menor uso de opioides de rescate y mayor satisfacción del paciente<sup>(27)</sup>, sin embargo la combinación de fármacos con un enfoque preventivo sigue siendo controversial<sup>(28)</sup>.

Por lo dicho anteriormente el presente estudio tiene como finalidad evaluar la efectividad de la analgesia multimodal preventiva por medio de la vía neuroaxial y sistémica en el manejo del dolor agudo postoperatorio en el servicio de cirugía ortopédica del Hospital Nacional San Rafael, implementando la escala verbal numérica para la evaluación de los episodios de dolor y la pertinencia del manejo recibido.

### III. ANTECEDENTES DE INVESTIGACIÓN

En los últimos años varios estudios se han enfocado en la utilización de la analgesia multimodal como base para el manejo preventivo del dolor postoperatorio.

Para 2013 en Brazil, Lauretti y col. realizaron una investigación sobre el ketorolaco y morfina por vía intratecal (IT) para mejorar la analgesia después de una artroplastia de rodilla ya que esta representa una de las cirugías más dolorosas.

Se incluyeron 80 sujetos sometidos a artroplastia de rodilla y fueron asignados al azar en uno de 4 grupos. Todos recibieron 15 µg de bupivacaína IT. El grupo control (GC) recibió solución salina IT como fármaco de prueba, el grupo de morfina (MG) recibió 200 µg de morfina, el grupo ketorolaco (KG) 2 mg de ketorolaco y el grupo de la morfina-ketorolaco (MKG) 200 µg de morfina + 2 mg de ketorolaco. Se evaluó el dolor y los efectos adversos;  $P > 0,05$  fue considerado significativo. El tiempo necesario para la primera analgesia de rescate fue similar en MG y KG ( $440 \pm 38$  min y  $381 \pm 44$  min, respectivamente), además el tiempo en ambos grupos fue más largo en comparación con el CG ( $170 \pm 13$  min) ( $P > 0,01$ ). El consumo de ketoprofeno en MG y KG fue menor que en GC ( $P > 0,05$ ). El tiempo hasta la primer analgésico de rescate fue más largo en MKG ( $926 \pm 222$  min) (15 h) en comparación con CG ( $P > 0,001$ ), MG y KG ( $P > 0,01$ ). MKG muestra menor consumo de ketoprofeno en comparación con MG y KG ( $P > 0,05$ ) y para el GC ( $P > 0,02$ ). Concluyendo que el papel del ketorolaco y la morfina espinal en cirugía ortopédica combinados proporciona 15 horas de analgesia en comparación con 7 h después de cada fármaco por separado, sin efectos secundarios significativos.<sup>(29)</sup>



Así mismo, para 2010, Machino y col, realizaron en Japón un estudio prospectivo y aleatorizado en pacientes con dolor postoperatorio por fracturas de miembros inferiores, comprobando la eficacia de la administración intratecal de clorhidrato de morfina (3-5 µg/kg) aplicándola al mismo tiempo que la anestesia espinal usando bupivacaína isobárica al 0.5% a dosis de 0.15-0.25 mg/kg; enrolando 50 pacientes consecutivos con fractura de extremidad inferior sometidos a osteosíntesis e intervenidos bajo anestesia espinal.

Los sujetos se dividieron en 2 grupos, 22 fueron asignados al grupo con Morfina y bupivacaína intratecal combinadas en una sola inyección, los otros 28 se asignaron al grupo control recibiendo bupivacaína sola en forma intratecal. La intensidad del dolor se evaluó mediante la Escala Visual Análoga (EVA) investigando el uso de analgésicos suplementarios, hora de la primera solicitud de analgesia, y efectos secundarios. Encontrando que durante las primeras 12 horas después de la cirugía la EVA fue significativamente menor en el grupo con morfina ( $p < 0,05$ ). El uso de fármacos analgésicos suplementarios también fue significativamente menor en el grupo con morfina ( $p < 0,05$ ). El momento de la primera solicitud del grupo control fue más corta que la del grupo de la morfina ( $p < 0,001$ ). Los efectos secundarios se observaron con mayor frecuencia en el grupo de morfina, aunque no había diferencia significativa. Aunque el uso de morfina requiere cuidados postoperatorios, una inyección intratecal de esta puede ser un analgésico afectivo para el dolor postoperatorio de las fracturas de las extremidades inferiores.<sup>(30)</sup>

Por otro lado, en Alemania para 2009 Gehling y cols. Realizaron un estudio multicéntrico aleatorizado a doble ciego en pacientes ortopédicos. Se incluyeron 188 pacientes de ortopedia que fueron distribuidos de forma aleatoria en tres grupos para recibir placebo por vía intratecal, 0.1 mg de morfina o 0.2 mg de morfina, los tres grupos recibieron además 15

mg de bupivacaína por vía intratecal. El estudio pretendía conocer el número de pacientes sin ninguna solicitud adicional de opioide durante un período de 72 horas después de la cirugía. Como resultado verificaron que los pacientes con 0,1 o 0,2 mg de morfina mostraron una reducción significativa en las solicitudes de opioides en comparación con placebo durante 72 h postoperatorias ( $P=0.0001$ ). 24 h después de la cirugía, la tasa de pacientes que requirieron analgesia opioide adicional fue 71% en el grupo placebo, 51% en el grupo de morfina 0,1 mg y 31% en los pacientes del grupo de morfina 0,2 mg. Después de 0,2 mg de morfina, la necesidad de opiáceos sistémicos a las 24 h fue significativamente inferior comparado con los pacientes que recibieron 0,1 mg de morfina ( $P < 0,05$ ). La utilización de morfina intratecal no se asoció con una mayor frecuencia de depresión respiratoria, el 40% de los pacientes con morfina intratecal no pidió opiáceos sistémicos. Concluyendo que una dosis de 0,1 y 0,2 mg de morfina con bupivacaína intratecal proporciona una analgesia eficaz para un máximo de 48 h sin necesidad de opiáceos sistémicos en muchos pacientes.<sup>(31)</sup>

En 2012 Jin Kyu Lee y col. en Korea del Sur, realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, cuyo objetivo era determinar la efectividad analgésica de la administración preventiva con una sola dosis de pregabalina combinada con inhibidor selectivo de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2).

Se estudió 41 pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla, estos se dividieron en dos grupos, el primer grupo (Grupo C) recibió 400 mg de celecoxib VO aproximadamente una hora antes del procedimiento, el segundo grupo (Grupo L) recibió 400 mg VO de celecoxib más 150 mg de pregabalina una hora antes de la cirugía. Para comparar la efectividad analgésica en ambos grupos se determinó la intensidad del dolor al reposo y durante la movilización activa (máxima flexión de rodilla tolerada), evaluándolo de manera sistemática y

usando la Escala Numérica a las 6, 12, 24 y 48 horas postoperatorias, además se cuantificó la necesidad de fentanil como medicamento de rescate utilizado durante las primeras 48 horas posterior al procedimiento, este fue auto administrado por medio bombas controladas por el paciente (PCA). Se evaluó el estado funcional por medio de la medición de los grados de flexión activa máxima de la rodilla, esta medición se realizó usando un goniómetro. La intensidad del dolor fue significativamente menor a las 6 y 12 horas postoperatorias en el Grupo L ( $P = 0.02$  y  $0.01$  respectivamente) pero no difirió después de las 12 horas, por otro lado la intensidad del dolor a la movilización activa fue menor en el Grupo L a las 6, 12, 24 y 48 horas ( $P = 0.002$ ,  $P = 0.001$ ,  $P = 0.03$  y  $P = 0.01$ ). El uso de fentanil durante las 48 horas postoperatorias fue menor en el Grupo L en comparación con el Grupo C ( $P = < 0.05$ ). No existió una diferencia significativa intergrupo al evaluar el estado funcional en los días 1 y 2 postoperatorios (media de  $42.86^\circ$  y  $51.67^\circ$  para el Grupo C vs.  $47.25^\circ$  y  $54^\circ$  para el Grupo L), por último no se reportaron efectos secundarios tempranos después de la administración preventiva de medicamentos.<sup>(32)</sup>

## **IV. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Determinar la efectividad de la analgesia multimodal preventiva usando vía neuroaxial y sistémica para el manejo del dolor agudo postoperatorio en cirugía ortopédica.

### **Objetivos específicos**

- Determinar las variables demográficas de la población estudiada.
- Caracterizar los episodios de dolor en cuanto a frecuencia, intensidad, tiempo de aparición, dolor no controlado y máximo dolor referido.
- Identificar los sitios anatómicos más frecuentemente intervenidos y su relación con los episodios de dolor.
- Determinar el riesgo y beneficio de implementar la analgesia multimodal preventiva para manejo analgésico.
- Cuantificar los efectos adversos más comunes asociados a los medicamentos utilizados.
- Determinar la pertinencia en el manejo analgésico por el personal médico del servicio de ortopedia.

## **V. PLANTEAMIENTO DE HIPOTESIS**

### **Hipótesis de investigación**

H1. El período de analgesia postoperatoria se prolonga al usar un enfoque multimodal preventivo con neuromoduladores (pregabalina 150 mg VO) y morfina intratecal (100 µg/kg) administrados antes del procedimiento quirúrgico, combinada con anestesia espinal (bupivacaína hiperbárica 1-2mL) y AINES sistémicos I.V. (ketorolaco 60 mg #1), disminuyendo así el uso de analgésicos durante el postoperatorio inmediato en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de cadera y miembros inferiores.

### **Hipótesis nula**

H0. El período de analgesia postoperatoria NO se prolonga al usar un enfoque multimodal preventivo con neuromoduladores (pregabalina 150 mg VO) y morfina intratecal (100 µg/kg) administrados antes del procedimiento quirúrgico, combinada con anestesia espinal (bupivacaína hiperbárica 1-2mL) y AINES sistémicos I.V. (ketorolaco 60 mg #1), NI disminuye el uso de analgésicos durante el postoperatorio inmediato en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de cadera y miembros inferiores.

## VI. MARCO TEORICO

### Generalidades

La definición de fractura se entenderá como la pérdida de continuidad de un hueso que puede ser completa o parcial, fracturado en cualquier número de fragmentos y de cualquier forma (transversal, longitudinal, en múltiples piezas) según la American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), existen muchas maneras de clasificarlas, entre ellas:

- Fractura estable, es aquella en la cual no ha ocurrido desplazamiento terminando en la línea del hueso.
- Fracturas abiertas, en ella existe daño de la integridad de la piel debido al daño causado por el hueso o por el trauma propiamente dicho. El hueso puede ser visible o no.
- Fractura transversal, se caracterizan por tener una línea horizontal.
- Fractura oblicua, presentan un patrón en ángulo.
- Fractura conminutada, esta se da cuando el hueso se fragmenta en tres o más piezas. <sup>(33)</sup>

### Fractura de miembros inferiores

Las lesiones que se abordaran dentro de las fracturas de miembros inferiores son aquellas que afectan: la cadera, fémur, rodilla, tibia, peroné, tobillo y pie.

- Fractura de cadera, más frecuentes en el adulto mayor, afectando más a las mujeres después de la quinta década de la vida por causas directas o indirectas.

- Fractura diafisaria de fémur, estas tienen una gran importancia por su alta incidencia y mortalidad en los servicios de ortopedia.
- Fractura de rótula, representan un pequeño porcentaje de las lesiones óseas, afectando principalmente a la población entre la tercera y sexta década de vida.
- Fracturas diafisarias de tibia, las cuales afectan desde la unión metafisodiafisaria proximal hasta la distal, estas son de las más frecuentes teniendo como problema el aporte vascular limitado, lo cual complica el manejo temporal y definitivo.
- Fracturas de tobillo, se conoce como la discontinuidad del maléolo tibial del maléolo peroneal o del maléolo posterior, se puede dar simultáneamente o de manera separada. A diferencia de otros tipos de fracturas estas son más frecuentes en los hombres mayores de 75 años<sup>(34)</sup>.

## **Dolor agudo postoperatorio**

### **Neurofisiología del dolor**

El dolor se define como una experiencia sensorial y emocional no placentera asociada con un daño tisular o potencial, o descrita en términos del mismo daño; de esta forma puede tener un papel protector. El dolor postquirúrgico no cumple una función útil, por el contrario, está demostrado que un manejo analgésico inadecuado en el período postoperatorio está asociado a incomodidad del paciente, mayores complicaciones médicas y mayor tiempo de estancia hospitalaria<sup>(35)</sup>.

El dolor postoperatorio está asociado al daño tisular del procedimiento quirúrgico y a la patología en sí misma. La nocicepción describe el mecanismo por el cual estos estímulos

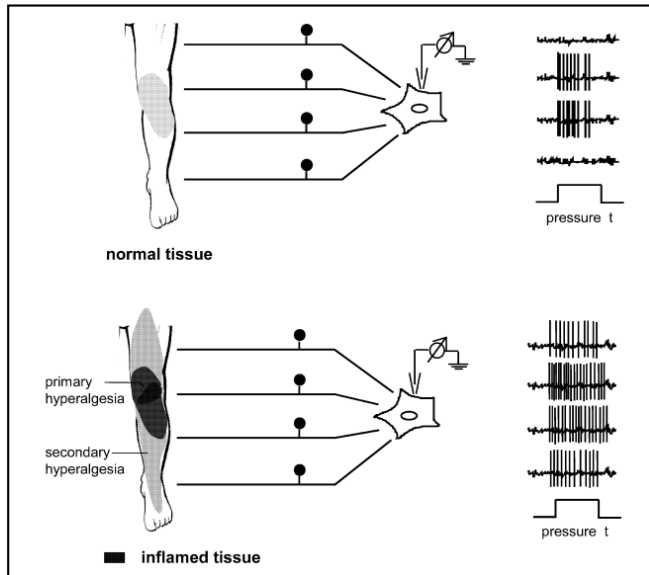
son transformados en sensaciones dolorosas. Clásicamente se han descrito cuatro procesos: transducción, transmisión, percepción y modulación<sup>(36)</sup>.

La transducción corresponde a la conversión de estímulos nocivos de tipo mecánico, térmico o químico en potenciales eléctricos, estos estímulos son percibidos por un tipo especial de receptor sensorial llamado nociceptor; la palabra nocicepción deriva de la palabra latina *noci* que denota daño o trauma. Los nociceptores poseen umbrales altos que solo son sobrepasados con estímulos nocivos o aquellos que no son dañinos pero que podrían causar daño tisular de ser prolongados. Una vez el estímulo generado por el daño tisular es transformado en potenciales eléctricos por los nociceptores, el impulso viaja por fibras especializadas; las fibras A-δ mielinizadas son sensibles a estímulos mecánicos y transducen impulsos a una velocidad de 5-25 mts/seg, las fibras C amielinizadas son de conducción lenta y transducen impulsos a 2 mts/seg, estas últimas por ser polimodales tienen la capacidad de responder a estímulos químicos, térmicos y mecánicos. Durante la cirugía de partes blandas se estimulan los receptores localizados en la superficie cutánea, cuando además involucra músculo y articulaciones se estimulan también receptores específicos de esos tejidos, en la cirugía visceral se estimula sobre todo los nociceptores de las fibras C que acompañan fibras simpáticas y parasimpáticas lo que es responsable de la naturaleza poco delimitada del dolor<sup>(37)</sup>.

Además del estímulo directo sobre los nociceptores, existe liberación de sustancias y células proinflamatorias secundaria al daño tisular, estas son responsables de disminuir el umbral de los receptores nociceptivos, aumentando así la sensibilidad dolorosa en el sitio del trauma (hiperalgesia primaria). Existe además vasodilatación y degranulación de células mastoideas inducidas por la liberación de neuropeptidos, de esta forma hay sensibilización de fibras A-δ



y C en la periferia (hiperalgesia secundaria). Además son activados muchos nociceptores que responden únicamente a estímulos durante procesos patológicos o inflamatorios<sup>(38)</sup>.



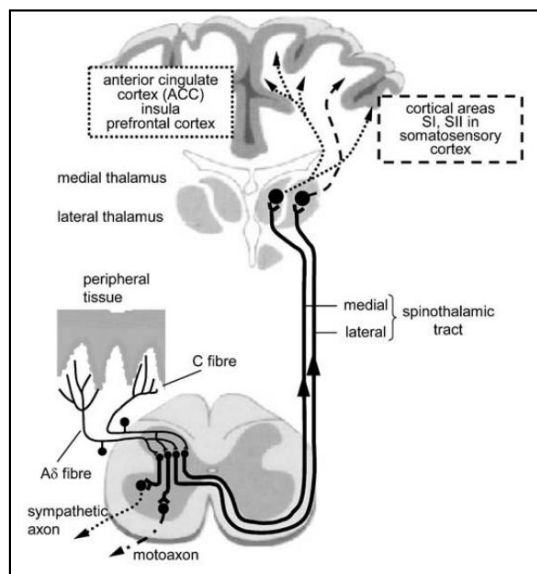
**Figura 1.**

Se muestra como los nociceptores responden únicamente a los estímulos en el área donde se realiza presión (área sombreada). Durante el proceso inflamatorio la respuesta es mucho mayor en el área estimulada, y además en el área circunscrita (imagen inferior).

Fuente: Schaible H, Richter F. Pathophysiology of pain. Langenbecks Arch Surg. 2004;389(4): 237-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15034717>

La transmisión consiste en el envío de señales desde la periferia hasta niveles centrales (cerebro y médula espinal). Los impulsos generados en la periferia viajan a través de los ganglios de la raíz dorsal de la médula espinal, ahí ascienden y descienden en numerosas ocasiones en el Tracto de Lissauer antes de hacer sinapsis en neuronas de segundo orden en las láminas I, II y V del asta dorsal; el neurotransmisor y receptores más importantes en la sinapsis del asta dorsal son el glutamato y los receptores AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico) respectivamente.

Por último los impulsos ascienden hasta cerebro por medio de las vías espinotalámica y paleoespinoreticulodiencefálica.



**Figura 2.** Esquema del sistema nociceptivo donde se muestra las terminaciones nerviosas de los nociceptores, fibras nerviosas aferentes y su sinapsis con el asta dorsal de la médula espinal. Desde ahí su ascenso hasta el tálamo.

Fuente: Schaible H, Richter F. Pathophysiology of pain. Langenbecks Arch Surg. 2004;389(4): 237-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15034717>

Una vez en los niveles centrales, la apreciación de estas señales dolorosas, se conoce como percepción. Los impulsos viajan desde el asta dorsal y atraviesan el tálamo hasta la corteza somatosensorial, ahí sistemas integradores perciben información sobre la localización, naturaleza e intensidad del dolor; el impulso desde el tálamo también se dirige hasta el sistema límbico donde procesan los aspectos afectivos y emocionales del dolor.<sup>(39)</sup>

Por último se ha descrito la modulación como la serie de mecanismos por los cuales se modifica la respuesta al dolor, en ella están involucrados la corteza somatosensorial, el hipotálamo, el rafe magnus. Los tres componentes más importantes son el sistema de opioides endógenos, el sistema noradrenérgico y el serotoninérgico; estos poseen mecanismos inhibitorios y de neuromodulación.

Además de la nocicepción existen otros mecanismos por los cuales se produce dolor: la sensibilización periférica y central, el sistema de modulación neuroinmunitaria, la

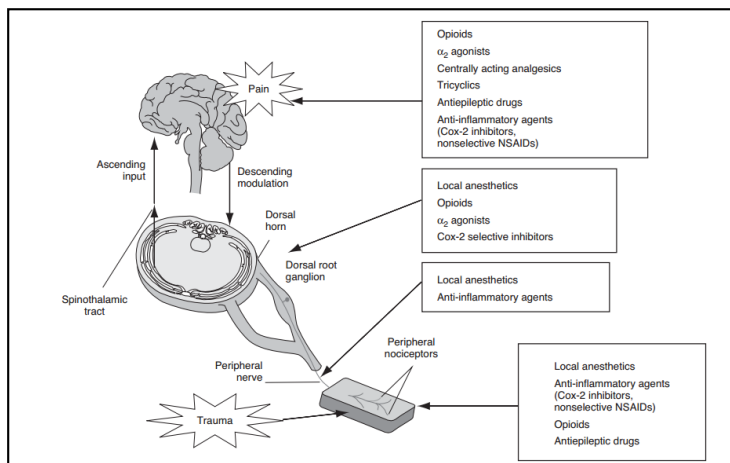
reorganización estructural y la disminución de los efectos inhibitorios; Todos estos tienen gran importancia y son los responsables del componente neuropático del dolor postoperatorio. El dolor neuropático se define como aquel que es iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso<sup>(40)</sup> y es un elemento importante del dolor postoperatorio.

La hipersensibilidad al dolor que ocurre posterior al trauma quirúrgico es mediada en gran medida a la sensibilización periférica y central del sistema nervioso, el daño tisular generado conduce a la liberación de citocinas, factores de crecimiento y células inflamatorias. El proceso inflamatorio genera un incremento en la excitabilidad de las fibras terminales de los nociceptores lo cual produce un aumento en sensibilidad al dolor del sitio específico de inflamación (*sensibilización periférica*), estos cambios son mediados por procesos de fosforilación que modifican la estructura de proteínas disminuyendo así los umbrales de activación de receptores y canales iónicos. Durante el daño a tejido nervioso existe también alteración de la expresión genética que se manifestará en alteración de los receptores y proteínas asociadas a la excitabilidad neuronal. La *sensibilización central* consiste en el aumento de la eficacia en la sinapsis de las neuronas somatosensoriales del asta dorsal en la médula espinal, esta se divide en dos fases, la primera (fase aguda) consiste en un proceso de fosforilación que genera cambios en la velocidad de sinapsis, es inducida en segundos y dura pocos minutos; la segunda (fase tardía) está mediada por procesos de transcripción y perdura en ausencia del estímulo primario<sup>(41)</sup>. De esta forma al bloquear o interferir en uno de estos procesos, puede evitarse la amplificación de la sensibilidad al dolor.

Un estudio realizado por Dickenson *et al.* Demostró que la administración de opioides antes de la fase aguda de la respuesta del dolor bloqueaba la sensibilización, de esta forma la analgesia se prolongaba a pesar de que posteriormente se usara naloxona con el fin de inhibir el efecto de la morfina<sup>(42)</sup>. Esto demuestra el efecto de la analgesia preventiva que busca bloquear los mecanismos de sensibilización al dolor.

### Analgesia multimodal.

Los elementos implicados en la fisiopatología del dolor son diversos, desde la transducción y transmisión de los estímulos dolorosos, hasta la percepción y modulación de los mismos. Por otro lado, el dolor puede responder a diferentes etiologías (nociceptivo, inflamatorio y neuropático), de esta forma su tratamiento tiene como objetivo actuar en diversos receptores, vías y procesos. La analgesia multimodal consiste en la aplicación simultánea de agentes y técnicas que actúan en diferentes mecanismos, con el fin de inhibir de forma completa la percepción de dolor<sup>(43)</sup>, esta permite reducir la dosis de un fármaco en específico y disminuir la severidad e incidencia de los efectos adversos asociados al mismo, además puede alcanzar un efecto analgésico más rápido y de mayor duración y calidad que al usar un solo componente, cada fármaco puede contribuir a una acción aditiva o sinérgica<sup>(44)</sup>.



**Figura 3.** Esquema que muestra la vía del dolor y donde actúan diversos fármacos.

Fuente: Gottschalk A, Smith D. New concepts in acute pain therapy preemptive analgesia. *Am Fam Physician.* 2001;63(10): 1979-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11388713>

## **Analgesia preventiva**

El daño asociado al acto quirúrgico activa mecanismos que sensibilizan el sistema nervioso periférico y central, posteriormente el paciente puede percibir dolor más fácilmente a estímulos nocivos (hiperalgesia) o por activación de más receptores puede percibir dolor a estímulos que normalmente son inocuos (alodinia). La analgesia preventiva consiste en la aplicación de agentes analgésicos antes del estímulo nocivo, con el fin de evitar la sensibilización del sistema nervioso y el dolor secundario a esta<sup>(45,46)</sup>.

Existe cierta confusión para el término analgesia preventiva, Hurley R y Enneking F (2011) diferencian el término “*Preemptive analgesia*” en el cual se aplica analgesia antes del estímulo nocivo de la incisión quirúrgica y no toma en cuenta el estímulo nociceptivo que continúa durante el período operatorio y postoperatorio, el término “*Preventive analgesia*” se refiere a la administración de analgésico que abarca la totalidad del período en el cual puede existir estímulos nocivos que pueden generar sensibilización periférica o central y actúa en dos fases: la fase primaria durante el estímulo nocivo de la injuria quirúrgica, y una fase secundaria en la que el estímulo nocivo está asociado a la liberación de sustancias químicas y agentes proinflamatorios del tejido dañado<sup>(47)</sup>.

## **Evaluación del dolor**

Después que el dolor cumple su función de alertar ante un problema, este se convierte en un sufrimiento que debe de ser eliminado. Para un adecuado manejo de este se debe tomar en cuenta los siguientes factores: la educación que posee el paciente y el personal de salud sobre el tema, la evaluación sistemática del dolor y el seguimiento o análisis del proceso con sus resultados.<sup>(48)</sup>

Debido a la subjetividad que posee este síntoma y a su multidimensionalidad, la evaluación y manejo del mismo se realiza con dificultad, por lo que es necesario el uso de herramientas validadas y confiables que faciliten la comunicación entre médico y paciente.<sup>(49)</sup> Existen diversos tipos de escalas para medir de manera sistemática la intensidad y la frecuencia de los episodios de dolor, una de las más utilizadas es la Escala Verbal Numérica (EVN) esta es una representación numérica entre 0 y 10, 0 y 20 o 0 y 100, en la cual el paciente da una puntuación al dolor que posee, teniendo una relación directamente proporcional entre la intensidad y el valor numérico otorgado. Esta escala se puede presentar de manera verbal o escrita, siendo muy fácil de entender y administrar, una de las debilidades que posee es que estadísticamente no tiene cualidades de comparación, otro problema que presenta es que la referencia al menor o mayor dolor varía de persona a persona y esto puede generar una calificación errónea de la intensidad del dolor sentido en ese momento. Otras escalas utilizadas son la Escala Verbal (EV) que consiste en la agrupación de adjetivos colocados en orden ascendente, en el proceso de evaluación se pide al paciente que evalúe su dolor de acuerdo a los objetivos presentados, la Escala Visual Análoga (EVA) consiste en una línea de 10 cm de longitud que posee una clasificación al inicio y al final de la misma, esta hace referencia a la ausencia de dolor y al peor dolor imaginable <sup>(50,51)</sup>. Un estudio realizado por Díez F y col. Demostró que la Escala Verbal Numérica es la más adecuada en el estudio del dolor postoperatorio debido a la facilidad de su administración y la mayor disposición por parte del paciente en su respuesta<sup>(52)</sup>.

## **Manejo del dolor**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1986 estableció ciertas directrices para el manejo del dolor en pacientes con cáncer, estas se basaban en la administración de analgésicos de una manera escalonada según la persistencia de dolor, iniciando el manejo con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y paracetamol (primer escalón), ascendiendo paulatinamente a opioides débiles y opioides fuertes (segundo y tercer escalón respectivamente). Esta propuesta fue utilizada posteriormente para el dolor no oncológico, sin embargo no permite el manejo adecuado del dolor agudo postoperatorio, en el cual es necesario el manejo del episodio del dolor según su intensidad<sup>(53,54)</sup>.

En 2015 se planteó una modificación en el uso de la Escalera Analgésica, estos cambios proponían la administración de analgésicos según el mecanismo del dolor y las dianas moleculares de los fármacos<sup>(55)</sup> de esta forma se pretende un manejo específico al tipo de dolor (neuropático o nociceptivo)<sup>(56)</sup>, otra propuesta analgésica para el dolor agudo es tratar el episodio específico de este síntoma, usando un fármaco acorde a la intensidad, sin la necesidad de ascender de manera escalonada.<sup>(57)</sup>

Además se han propuesto otras dos formas de manejo analgésico, en la analgesia multimodal se usan diferentes fármacos con el fin de que estos actúen de manera sinérgica aumentando la efectividad analgésica y disminuyendo los efectos nocivos asociados <sup>(58)</sup> y la analgesia preventiva que propone el uso anticipado de analgésicos con el fin de evitar la sensibilización del sistema nervioso y el dolor asociado a esta. Al combinar ambos enfoques puede optimizarse la analgesia<sup>(59)</sup>

## **Fármacos**

### **Opioides**

Los opioides son fármacos analgésicos efectivos y son de gran importancia para el manejo del dolor, sin embargo su uso muchas veces es menor que el necesario, la falta de educación y creencias erróneas por el personal de salud son algunas de las principales razones por las que se limita su uso. <sup>(60)</sup>

Los fármacos opioides derivan del opio, este se obtiene de la adormidera *Papaver somniferum* y de *Papaver album*, el opio contiene altas concentraciones de morfina la cual se utiliza como fuente principal de la mayoría de fármacos opioides. En general la mayoría de opioides se absorben bien al ser administrados de manera oral, intramuscular o subcutánea, sin embargo por el efecto de primer paso es necesario modificar las dosis de los fármacos cuando son administrados de forma oral. La distribución de los opioides por varios tejidos está en función de factores fisiológicos; todos los opioides se unen a proteínas, unos con mayor afinidad que otros, posteriormente se unen a tejidos que tienen alta perfusión.

Aunque las concentraciones séricas en músculo esquelético pueden ser menores, este sigue siendo el reservorio principal debido a su gran volumen.

Existen tres tipos principales de opioides: los receptores  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$  <sup>(61)</sup>, estos se encuentran distribuidos en muchos tejidos como el pulmonar, urinario, gastrointestinal y cardiovascular, de ahí su gran variedad de efectos adversos. La activación de los opioreceptores a nivel central inhibe la transmisión de impulsos nerviosos en cerebro y médula espinal, además se



ha demostrado que también existen receptores en nervios sensoriales periféricos causando así analgesia en ambos niveles<sup>(62)</sup>.

### ***Morfina***

La morfina es un alcaloide derivado de la planta de opio y es el analgésico opioide prototipo, se une principalmente a los receptores  $\mu$  para generar analgesia<sup>(63)</sup> y se caracteriza por carecer de techo analgésico. En el Salvador se cuenta con las presentaciones de ampolla de 10mg/ml y tabletas de liberación sostenida de 30 y 60mg.

Farmacocinética: Su inicio de acción es de 15-30 minutos y menor de 15 min para las vías oral e intravenosa respectivamente, al igual que otros opioides se absorbe bien por vía oral, cuando se administra por esta vía el efecto de primer paso disminuye notablemente la concentración plasmática, donde su vida media es de 2-3 horas si la función renal es normal. Es metabolizada por el hígado por lo que en enfermedad hepática grave su dosis debe ser modificada o el lapso de consumo debe aumentarse, la morfina es glucoronizada y sus metabolitos principales son el 3-glucurónido-de morfina (M3G morphine-3-glucoronide) y 6-glucurónido-de morfina (M6G morphine-6-glucoronide), la acción de estos metabolitos puede producir efectos adversos.

La M3G está asociada a neurotoxicidad inducida por opioides, por otro lado las concentraciones aumentadas de M6G puede causar prolongación de la acción analgésica<sup>(64,65)</sup>.

Farmacodinamia: La morfina estimula los opioreceptores, actuando como agonista fuerte para el receptor  $\mu$ , además tiene cierta actividad sobre el receptor  $\kappa$ . La forma en que

inducen analgesia es similar a la del resto de opioides. La morfina también tiene influencia sobre aspecto afectivo de la experiencia dolorosa.

Dosis: La vía de administración de elección es la oral, en El Salvador los preparados orales con los que se cuenta son de liberación sostenida de 30 y 60 mg, los cuales se administran con una frecuencia de aproximadamente cada 12 horas. Las dosis intravenosas de titulación es de 0.1 mg/kg en pacientes adultos, esta dosis debe reducirse en un 50% en pacientes ancianos y con enfermedad renal grave. La dosis de rescate es el 10% de la dosis total diaria.

### ***Morfina intratecal***

Morfina fue el primer opioide aprobado por la FDA para su uso por vía intratecal, de esta forma la administración de morfina intratecal es una de las medidas más ampliamente usadas para generar analgesia en el período postoperatorio <sup>(66)</sup>. Cualquier opioide administrado por vía intratecal producirá su efecto analgésico por un mecanismo espinal directo, la principal diferencia respecto a la administración epidural reside en el tiempo de duración analgésica más prolongada; por otro lado la baja liposolubilidad de la morfina le permite una lograr una analgesia de mayor duración<sup>(67)</sup>.

La morfina administrada por vía intratecal a dosis de 100 a 200 mcg puede producir una analgesia de hasta 24 horas<sup>(68)</sup>, esto se debe a sus propiedades hidrofílicas logrando así mantenerse en el líquido cefalorraquídeo por más tiempo<sup>(69)</sup>.

## ***Meperidina***

La meperidina es un agonista sintético, cuando se administra de forma intravenosa es 7 a 8 veces menos potente que la morfina intravenosa y 4 veces más potente que la morfina oral. Por sus efectos adversos potenciales no es la primera opción como analgésico. En El Salvador se cuenta con solución inyectable de 50 mg/ml.

Farmacocinética: Posee una biodisponibilidad de 50-60% al ser administrado por vía oral, posee un rápido inicio de acción con una duración de 2-4 horas. Al igual que otros opioides se une a proteínas (65-75%) y es metabolizado en el hígado por medio de hidrólisis y conjugado de forma parcial con ácido glucurónico, resultando así ácido meperidínico y normeperidina (su metabolito activo). Su vida media es de 2-4 horas y esta aumenta hasta 7-11 horas en pacientes con enfermedad hepática por lo que debe disminuirse su dosis cuando exista esta condición.

Farmacodinamia: Tiene efecto analgésico al ser agonista de los receptores de opioides, inhibiendo así las vías ascendentes de dolor.

Dosis: debería usarse únicamente para el manejo del dolor agudo, limitando su uso a menos de 48 horas sin exceder 600 mg/día. Su dosis es de 50-150 mg cada 3-4 horas.

## ***Tramadol***

En un medicamento de acción central, su mecanismo de acción se basa de manera predominante en el bloqueo de la recaptación de la serotonina y noradrenalina, además posee una acción opioide como agonista débil del receptor  $\mu$ . El esquema básico de medicamentos de El Salvador cuenta con tramadol en cápsula oral de liberación inmediata

de 50 mg y solución inyectable de 50 mg/ml, sin embargo su uso está restringido para pacientes hospitalizados por cirugía maxilofacial.

Farmacocinética: Con una biodisponibilidad de 75%, inicio de acción de aproximadamente 1 hora y concentración máxima en plasma 90 minutos, posee una vida media de 9 horas. Su unión a proteínas de 20% y es metabolizada en el hígado por las enzimas CYP2D6 y CYP3A4, finalmente es excretado por orina (90%).

Farmacodinamia: Opiode sintético que causa analgesia central, sin embargo por ser agonista débil de los receptores  $\mu$  puede causar inhibición en las vías ascendentes del dolor.

Dosis: Para los comprimidos de acción inmediata y dolor agudo, debe usarse dosis de 50-100 mg cada 4-6 horas sin exceder 400 mg/día. Si existe una tasa de filtrado glomerular menor de 30 ml/min debe reducirse la dosis a 50-100 mg/12 horas y cuando exista enfermedad hepática severa no debe sobrepasarse 50 mg/12 horas.

Efectos adversos: Puede causar síndrome serotoninérgico si se administra junto otros fármacos serotoninérgicos. Además puede causar efectos similares a otros opioides.

## **Fármacos no opioides (AINEs)**

### ***Ketorolaco***

Es un potente analgésico el cual provee una acción sistémica, además de poseer actividad anti inflamatoria, en su mecanismo de acción detiene la síntesis de las prostaglandinas por inhibición la síntesis de las ciclooxigenasa (COX)1 y 2 del metabolismo del ácido araquidónico.

Farmacocinética, Tiene una alta biodisponibilidad la cual varía entre el 80% y el 100%, con un inicio de acción de 10 minutos si se aplica de manera IM o de hasta una hora por medio de la vía oral, la duración de la analgesia varía entre 4 a 6 horas y la mayor concentración plasmática se alcanza de 1 a 3 minutos si se aplica de manera IV, de 30 a 60 minutos IM y de hasta 1 hora por vía oral. Posee un metabolismo hepático y una unión a proteínas mayor al 99%. Su vida media se encuentra entre 2 y 6 horas. Su excreción es mayormente renal hasta el 91% y en un menor porcentaje en las heces (6%).

Utilizado para dolor de moderado a severo se puede utilizar de manera IV 30 mg dosis única o 30 mg cada 6 horas, de la misma manera está indicado el uso por vía IM, 60 mg como dosis única o 30 mg cada 6 horas, sin exceder los 120 mg al día en ambos casos. Es muy importante tomar en cuenta que la utilización de ketorolaco no debe de exceder de 5 días y antes del uso de este fármaco debe ser contemplado el estado renal de paciente, ya que existe evidencia que el uso prolongado de este aumenta los niveles séricos de nitrógeno ureico y creatinina. Entre los efectos adversos más comunes son cefalea, somnolencia, dispepsia, sintomatología gastrointestinal, prurito, edema, incremento del nitrógeno ureico y creatinina sérica, constipación, broncoespasmo, depresión, entre otros<sup>(70)</sup>.

### ***Diclofenac***

Es un inhibidor de las ciclooxigenasas 1 y 2, deteniendo así la síntesis de las prostaglandinas.

Farmacocinética, posee una absorción del 100% con una biodisponibilidad del 50% y 60%. La mayor concentración plasmática se obtiene entre los primeros 10 y 30 minutos al administrarse por vía oral. Posee una alta unión a proteínas, con una vida media entre 1.2

hasta 2 horas, con un metabolismo hepático y una eliminación de hasta el 70% urinaria y el resto fecal.

La dosis varía de acuerdo al uso entre 50 mg cada VO y 75 mg/ 3ml IM en un intervalo de 8H para el manejo del dolor moderado a severo con un uso combinado de otros analgésicos opioides.

Entre los efectos adversos se encuentran sintomatología gastrointestinal, edema, cefalea, prurito, tinitus, asma, epistaxis, hipertensión, anemia aplásica, entre otros.<sup>(71)</sup>

### ***Ibuprofeno***

Es un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas; inhibiendo así las isoenzimas COX 1 y COX 2, de la misma manera disminuye el proceso proinflamatorio al actuar sobre la actividad de las citoquinas, lo cual le da una alta propiedad anti inflamatoria.

Farmacocinética, posee una absorción de 85% con una biodisponibilidad entre el 80% y el 100%, su inicio de acción varía entre 30 y 60 minutos, con un tiempo de acción de 4 a 6 horas; la mayor concentración plasmática se encuentra a los 120 minutos si se administra una tableta convencional. Su unión a proteínas es entre el 90% y el 99%, con un metabolismo hepático y una excreción urinaria de hasta un 60% y el resto se da por medio de las heces.

Las dosis pueden variar desde 200 mg hasta 800 mg VO cada 6 horas sin exceder la dosis de 3.2 gramos al día, se debe de tener en cuenta los efectos gastrointestinales que este puede causar a dosis elevadas. Efectos adversos, dentro de estos podemos encontrar síntomas gastrointestinales, edema, cefalea, tinitus, daño renal agudo, entre otros.<sup>(72)</sup>

## **Acetaminofén**

Actúa a nivel del hipotálamo permitiendo así su acción antipirética, posee una acción periférica al bloquear los impulsos y también inhibe la síntesis de prostaglandinas en el SNC.

Farmacocinética, posee su mayor concentración plasmática entre 10 minutos hasta 8 horas, esta diferencia dependerá del tipo de presentación que se utilice; su unión a proteínas es baja, esta varía entre 10% y 25%. Su metabolismo es hepático y tiene una excreción principalmente renal.

Puede administrarse en un rango entre 325 mg VO cada 4 horas hasta 1000 mg VO cada 6 horas, sin sobrepasar la dosis de 4 gramos al día. Efectos adversos, entre estos podemos encontrar angioedema, desorientación, urticaria, leucopenia, síndrome de Stevens-Johnson, agranulocitosis, nefrotoxicidad, pancitopenia, entre otros.<sup>(73)</sup>

## **Anestésicos**

Los anestésicos locales actúan por medio de un bloqueo reversible en la conducción de las fibras nerviosas, en el mecanismo de acción de la bomba sodio-potasio, se debe de tomar en cuenta que para que exista un bloqueo de la conducción es necesario que la cantidad de anestésico disponible sea en la cantidad adecuada, además las características farmacológicas propias del anestésico y el tipo y tamaño de estructuras nerviosas diana.

La estructura química de estos está conformada por grupos hidrófilos como hidrófobos los cuales poseen un grupo éster o una amida como enlace, teniendo como principal diferencia su metabolización ya que los esteres son hidrolizados por medio de enzimas plasmáticas y

las amidas mediante degradación hepática haciendo a estas últimas sustancias más estables en condiciones fisicoquímicas más difíciles.

Bupivacaína, clasificada como un anestésico local tipo amida, posee una alta liposolubilidad, con una alta fijación a proteínas lo cual permite una resistencia a la hidrólisis del fármaco por parte del organismo dando por ello buenos resultados analgésicos en el tiempo postquirúrgico.

Farmacodinamia, previene la generación o conducción de los impulsos nerviosos, actuando en la permeabilidad de los canales de sodio, lo cual provoca que el potencial de acción se propague de forma insuficiente. Posee un metabolismo hepático, con un tiempo de acción de 2 a 9 horas y un inicio de acción de 1 a 17 minutos; su mayor concentración plasmática se da entre los 30 y 45 minutos, posee una alta unión a proteínas de un 95%. Su eliminación se da principalmente de manera renal.<sup>(74)</sup>

Dosis, su presentación es de tipo inyectable con concentraciones de 0.25%, 0.5% y 0.75%, los cuales se pueden utilizar para administración de analgesia local, espinal, epidural, entre otras; las cuales determinarán la dosis a utilizar. A nivel nacional se cuenta con Clorhidrato de Bupivacaína de 0.5% y Clorhidrato de Bupivacaína combinado con dextrosa anhidra.

Efectos adversos, dentro de estos se pueden mencionar las reacciones anafilácticas, dolor anginoso, ansiedad, visión borrosa, bradicardia, colapso cardiovascular, arritmias cardíacas, desorientación, disnea, vómitos, tinitus, taquicardia, estatus asmáticos, entre otros.



## **Pregabalina**

Es un fármaco que modula la actividad de la subunidad  $\alpha 2-\delta$  de los canales de calcio P, Q y N los cuales son dependientes del voltaje en el SNC. El mecanismo de este fármaco consiste en la unión a dicha sub unidad proteica, lo cual resulta en el aumento de la entrada de calcio provocando una menor liberación de neurotransmisores (glutamato, noradrenalina, entre otros). Se ha determinado según estudios que la Pregabalina necesita unirse a la sub unidad  $\alpha 2-\delta$  para poder realizar su efecto analgésico y anticonvulsivante<sup>(75)</sup>.

Farmacocinética: Posee una biodisponibilidad mayor de 90%, su pico plasmático se encuentra a las 1.5 horas después de su administración. No se une a proteínas, es metabolizado en el hígado, posee una vida media de 6.3 horas, su eliminación es renal.

La dosis varía de acuerdo al uso que se le dé al medicamento, varía entre 50 mg hasta 300 mg diarios. Para manejo de dolor debería usarse únicamente en dolor agudo, limitando su uso a menos de 48 horas sin exceder 600 mg/día. Su dosis es de 50-150 mg cada 3-4 horas.

Entre los efectos adversos se encuentra somnolencia, edema periférico, ataxia, fatiga, xerostomía, visión borrosa, hipotensión, desorientación, constipación, entre otros.<sup>(76)</sup>

## VII. METODOLOGÍA

### 1. Tipo de estudio:

Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, consecutivo, a doble ciego, de intervención terapéutica fase IV.

### 2. Población:

- a. **Población diana:** Efecto de la implementación de analgesia multimodal en pacientes sometidos a cirugía ortopédica por fractura en cadera o miembros inferiores.
- b. **Población accesible:** Efecto de la implementación de analgesia multimodal en pacientes sometidos a cirugía ortopédica por fractura en cadera o miembros inferiores que asisten al Servicio de Ortopedia en el período de noviembre de 2016 a febrero 2017.

### 3. Muestra:

- a. **Marco muestral:** Se obtuvo de la programación quirúrgica semanal de cirugías electivas del Servicio de Ortopedia.
- b. **Unidad de análisis:** Se obtuvo de los expedientes clínicos (hoja de identificación, hoja de anestesia, hoja de indicaciones médicas, hoja de evolución de enfermedad) y hoja de recolección de datos.

c. **Tamaño de la muestra:** Para el cálculo de la muestra se utilizó el programa estadístico OpenEpi versión 3.03 para poblaciones finitas, teniendo en cuenta por frecuencia relativa el porcentaje de expuestos positivos para el Hospital Nacional San Rafael y el porcentaje de no expuestos positivos 6%, para un intervalo de confianza de 95% y un 80% de poder de la muestra en relación 1:1, con el factor de corrección el programa estima una muestra de 84 sujetos según Fleiss con corrección, los cuales se distribuyeron en tres grupos de 28 sujetos. **(Ver figura 4).**

**Figura 4. Calculo estadístico para el tamaño de la muestra usando el programa OpenEpi versión 3.03**

Inicio	Introducir datos	Resultados	Ejemplos	Ayuda
<b>Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clinico</b>				
Nivel de significación de dos lados(1-alpha)				
95				
Potencia (1-beta,% probabilidad de detección)				
80				
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto				
1				
Porcentaje de No Expuestos positivos				
6				
Porcentaje de Expuestos positivos				
32				
Odds Ratio:				
7.4				
Razón de riesgo/prevalencia				
5.3				
Diferencia riesgo/prevalencia				
26				
<b>Kelsey   Fleiss   Fleiss con CC</b>				
Tamaño de la muestra - Expuestos				
36   35   42				
Tamaño de la muestra- No expuestos				
36   35   42				
Tamaño total de la muestra				
72   70   84				
<b>Referencias</b>				
Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15				
Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19				
CC= corrección de continuidad				
Los resultados se redondean por el entero más cercano				
Imprima desde el menú del navegador o seleccione copiar y pegar a otros programas.				
Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abiertoSSCohort				

#### **d. Proceso de distribución de la muestra:**

Se rotularon 90 tarjetas; 30 para el grupo control (sin morfina y sin Pregabalina), 30 para el grupo morfina (placebo de Pregabalina y administración intratecal de morfina), y 30 para el grupo de Pregabalina preoperatoria y administración intratecal de morfina. Las tarjetas se introdujeron en sobres por un equipo externo para mantener el ciego, los sobres de una solapa, opacos a la luz fueron rotulados con las letras A (“Grupo PRE MORF”), B (“Grupo MORFINA”) y C (“Grupo CONTROL”)

#### **e. Selección de la muestra:**

De la programación semanal de las cirugías electivas del servicio de ortopedia y traumatología se realizó un muestreo aleatorio simple con inclusión de pacientes en forma consecutiva. Se Seleccionaban los domingo de cada semana identificando los pacientes que cumplían los criterios de inclusión descritos para el estudio.

#### **f. Aleatorización de la muestra:**

Para la asignación de los pacientes a uno de los grupos, se utilizó un método probabilístico usando muestreo aleatorio simple.

### **4. Criterios de inclusión**

- Pacientes con edad igual o mayor de 18 años.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes sometidos a cirugía ortopédica por fractura de cadera o miembros inferiores que permanezcan ingresados por 24 horas.

- Que acepte participar en el estudio, firmando el consentimiento informado.

## **5. Criterios de exclusión**

- Paciente sometido a cirugía ortopédica de emergencia
- Índice de masa corporal  $\geq$  a 35
- Alergia a cualquier de los medicamentos usados
- Paciente con riesgo anestésico ASA III o ASA IV
- Paciente con antecedentes de uso crónico de opioides (mayor de tres semanas) y antidepresivos tricíclicos
- Pacientes embarazadas
- Pacientes con antecedentes de asma bronquial
- Pacientes con trastornos que impidan la valoración sistemática del dolor

## 6. Operativización de variables

Variable	Definición Operativa	Dimensión	Indicador
Edad	Número de años cumplidos hasta la fecha.	18 – 25 años 26 - 35 años 36 – 45 años 46 – 55 años 56 – 65 años >65 años	Hoja de identificación del expediente clínico
Sexo	Género del paciente en estudio	Femenino, masculino	Hoja de identificación del expediente clínico
Peso	Masa o cantidad de pesantez de un individuo expresado en kilogramos el cual se calcula utilizando medidas antropométricas en pacientes que se encuentran inmovilizados	Peso en kilogramos	<p><b>En Hombres:</b></p> <p><b>6-18 años:</b>  <math>\text{Peso (kg)} = (\text{Altura Rodilla/Talón (cm)} * 0.68) + (\text{Circunferencia Muscular del Brazo (cm)} * 2.64) - 50.08.</math></p> <p><b>19-59 años:</b>  <math>\text{Peso (kg)} = (\text{Altura Rodilla/Talón (cm)} * 1.19) + (\text{Circunferencia Muscular del brazo (cm)} * 3.21) - 86.82.</math></p> <p><b>60-80 años:</b>  <math>\text{Peso (kg)} = (\text{Altura Rodilla/Talón (cm)} * 1.10) + (\text{Circunferencia Muscular del Brazo (cm)} * 3.07) - 75.81</math></p> <p><b>En Mujeres</b></p> <p><b>6-18 años:</b>  <math>\text{Peso (kg)} = ((\text{Altura Rodilla/Talón (cm)} * 0.77) + (\text{Circunferencia Muscular del Brazo (cm)} * 2.47) - 50.16.</math></p> <p><b>19-59 años:</b>  <math>\text{Peso (kg)} = ((\text{Altura Rodilla/Talón (cm)} * 1.01) + (\text{Circunferencia Muscular del Brazo (cm)} * 2.81) - 66.04.</math></p>

			<p><b>60-80 años:</b>  Peso (kg)= ((Altura Rodilla/Talón (cm)*1.09) +(Circunferencia Muscular del Brazo (cm)*2.68)-65</p>
Talla	Medida antropométrica la cual se calcula desde la media envergadura del brazo, se expresa en centímetros y es convertida a metros	Talla en cm = media envergadura del brazo x 2	Medida desde la escotadura esternal hasta falange distal del dedo medio, utilizando una cinta métrica, se realizan tres mediciones alternado ambos brazos y se debe calcular el dato promedio
IMC	Indicador de la densidad de un cuerpo determinado por la relación entre el peso en kilogramos y la altura en metros cuadrados	Bajo peso: menor de 18.5 Normal: 18.5 – 24.9 Sobrepeso: 25 – 29.9 Obesidad tipo I: 30-34.9 kg/ m2 Obesidad tipo II: 35-39.9	Resultado de la relación entre peso en kilogramos y altura en metros cuadrados
Sitio anatómico afectado	Área del cuerpo donde ocurre la fractura	Cadera, fémur, rodilla, tibia, peroné, tobillo y pie.	Resultado de examen de gabinete (Radiografía)
Intensidad del dolor	Medida de dolor en las primeras 24 hrs después de cirugía en servicio de hospitalización valorando el dolor máximo referido (24hrs) y dolor no controlado (1° día post operatorio) EV >2	Escala Verbal Numérica: Ausencia de dolor (0); dolor leve (1-3); dolor moderado (4-6); dolor severo (7-10)	Percepción del paciente según Escala Verbal Numérica (EVN)
Manejo de dolor	Terapia que emplea un enfoque coordinado para mejorar la intensidad del dolor.	Analgésico no opioides Opioides débiles Opioides fuertes	Hoja de indicaciones médicas
Frecuencia de	Número de episodios	1, 2, 3, 4, 5, 6	Percepción del paciente

episodios de dolor	de dolor cuantificados en 24 horas		según EVN
Tiempo de aparición	Momento en que se presentan los episodios de dolor durante las primeras 24 horas posterior al procedimiento quirúrgico	1-24 horas	Hoja de recolección de datos
Tipo de medicamento	Son principios activos que disminuyen o inhiben la percepción del dolor	No opioides: Ketorolaco, ibuprofeno, diclofenaco, acetaminofén.  Opioides: Morfina, meperidina Anestésico: Bupivacaína Neuromoduladores: Pregabalina	Hoja de indicaciones médicas
Efectos secundarios	Cualquier respuesta nociva no buscada a dosis utilizada en el paciente para tratamiento	AINES: Pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico, estreñimiento y complicaciones renales  OPIOIDES: Nausea, vómitos, somnolencia, prurito, xerostomía, estreñimiento  ANESTÉSICOS: reacciones anafilácticas, dolor anginoso, ansiedad, visión borrosa, bradicardia, colapso cardiovascular, arritmias cardiacas, desorientación, disnea, vómitos, tinitus, taquicardia, estatus asmáticos	Hoja de recolección de datos



		NEUROMODULADO RES: Edema periférico, ataxia, fatiga, xerostomía, visión borrosa, somnolencia, hipotensión, desorientación, constipación	
--	--	--	--

## **7. Estudio piloto y capacitación para validación del protocolo de investigación.**

### **a. Fiabilidad y validez**

Para asegurar la validez y fiabilidad del estudio se realizó previamente un ensayo piloto y se capacitó al personal involucrado. Esto con el fin de evaluar los instrumentos de recolección de datos y las escalas para la medición del dolor y su uso por parte del personal de enfermería.

### **b. Fiabilidad sobre los instrumentos de recolección de datos**

La hoja de recolección de datos fue llenada por enfermería y el equipo médico investigador. Las variables demográficas fueron recolectadas de la unidad de análisis; para la toma de medidas antropométricas fue utilizada la fórmula para peso estimado. Tanto el instrumento de recolección de datos como los instrumentos de medición del dolor, fueron validados por medio de una prueba piloto al personal de ortopedia y de anestesiología. No existe variabilidad en el instrumento utilizado, se usó únicamente la Escala Verbal Numérica, instrumento ampliamente usado y validado en otros estudios.

### **c. Capacitación del personal de salud y los sujetos enrolados**

Se realizó una capacitación al personal de ortopedia y anestesiología involucrado en el estudio (enfermería, residentes de 1º, 2º y 3º año y personal de anestesiología). La capacitación consistió en contenido teórico y práctico sobre el uso de la Escala Verbal Numérica, escalera analgésica, medicamentos utilizados, efectos secundarios, forma de llenado de la hoja de recolección de datos. Se realizaron ejercicios prácticos simulando pacientes reales y se esclarecieron dudas y aclararon conceptos.

Una vez enrolado el paciente, los médicos encargados capacitaron sobre el propósito y generalidades del estudio. Se explicó la forma en que se evaluarían los episodios de dolor, explicando que cada vez que este presentara dolor, sería responsable de notificar y que el personal de enfermería evaluaría el episodio con la siguiente pregunta: En una escala del 0 al 10 siendo 0 ausencia de dolor y 10 el peor dolor imaginable ¿Cómo calificaría usted el dolor en este momento? También se explicó al paciente enrolado que recibiría una dosis de cápsula A, B o C según el grupo seleccionado, por último se capacitó sobre los posibles efectos secundarios y la necesidad de reportarlos para recibir el manejo pertinente.

El equipo médico investigador realizó una retroalimentación de los instrumentos de medición de dolor y recolección de datos al personal de enfermería de turno cada vez que fue necesario.

## **8. Proceso de recolección de datos**

### **a. Reclutamiento**

Para la selección de los sujetos se revisó la programación quirúrgica semanal de cirugías electivas del Servicio de Ortopedia y se realizó el screening de los pacientes para verificar si cumplían los criterios de inclusión o exclusión. Seguido a esto se realizó el reclutamiento del paciente explicándole la hoja informativa, el paciente se consideró enrolado al firmar el consentimiento informado.

### **b. Asignación aleatoria**

Para la asignación de los sujetos de investigación se realizaron tarjetas con los diferentes brazos del estudio, seguido a esto se introdujeron a sobres con solapa, opacos a la luz. A los pacientes del primer grupo se les administró morfina por vía neuroaxial a dosis de 100 µg/Kg (Grupo MORFINA), en el segundo se usó una dosis de 150 mg de Pregabalina vía oral dos horas previas al procedimiento quirúrgico, además de la dosis de morfina intratecal de 100 µg/Kg (Grupo PRE MORF) y el tercer grupo siendo este el control no recibió administración de morfina ni Pregabalina (Grupo CONTROL). Al tener listos los sobres, se realizó un barajeo en pila para que por muestreo aleatorio simple se enumeren los sobres del 1 al 90.

Dichos sobres se mantuvieron sellados y solo el anestesista colaborador del estudio tuvo acceso a la información. **(Ver figura 5)**

### c. Establecimiento del ciego, seguimiento y análisis

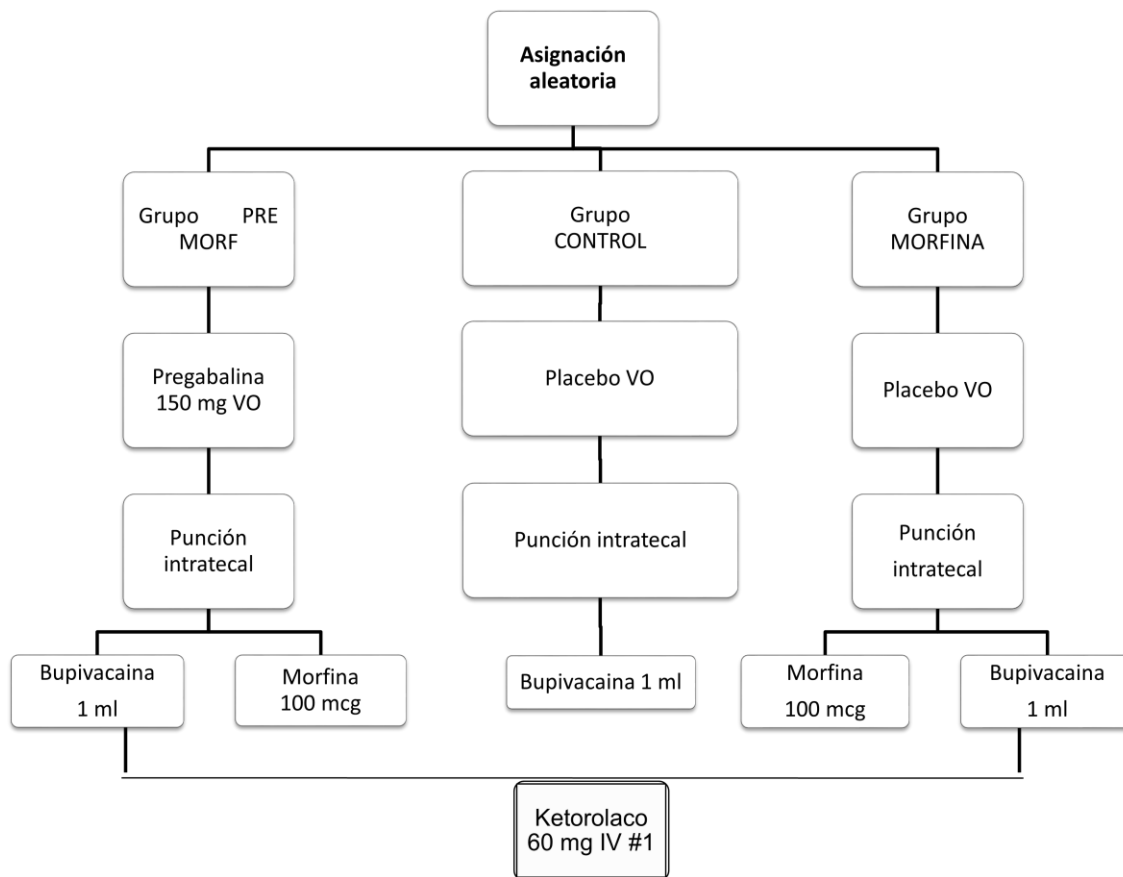
Para iniciar el proceso aleatorio simple se le pidió al paciente que eligiera uno de los sobres disponibles (estos se mantuvieron sellados), el contenido del sobre fue visto únicamente por el anestesiólogo colaborador del estudio. Además se anexó la hoja de recolección de datos en el expediente clínico (para fines de estudio esta hoja fue de color rosada).

Una vez el paciente ingresó a sala de operaciones el sobre fue revelado por el anestesista colaborador del estudio quien cumplió la dosis según la asignación: “grupo morfina 100 µg/Kg”, “grupo Pregabalina 150 mg más morfina 100 µg/Kg” y “grupo control”. Los Grupos A, B y C fueron manejados con 1 a 2 ml de bupivacaína hiperbática previo a la cirugía. Los grupos M y C recibieron un placebo que sustituyó la Pregabalina. Al finalizar el procedimiento quirúrgico se procedió a administrar 60 mg de ketorolaco IV a todos los grupos, la administración de dicho fármaco es parte del manejo del dolor en pacientes postoperatorios en el Hospital Nacional San Rafael.

A las dos horas postoperatorias se procedió a la primera evaluación de la intensidad del dolor, esta fue realizada en sala de recuperación, previo traslado al servicio de hospitalización de ortopedia; el paciente continuó siendo evaluado por personal de salud previamente capacitado para administrar la escala verbal numérica.

El seguimiento del paciente enrolado en el estudio se llevó a cabo en las primeras 24 horas postoperatorias a través de la escala verbal numérica y se procedió a llenar la hoja de recolección de datos en cada episodio de dolor reportado por el paciente. **(Ver cuadro 1)**

**Figura 5. Algoritmo de asignación aleatoria y manejo analgésico**



**Cuadro 1. Detalle del triple ciego**

<b>Primer ciego</b>	Sujetos	Paciente quien desconoce si se le cumple o no el medicamento descrito
<b>Segundo ciego</b>	Evaluadores	Personal de salud encargado de la medición y cumplimiento del medicamento, quienes desconocen si se cumplió la intervención descrita.
<b>Tercer ciego</b>	Estadísticos	Sujetos que identifican a los grupos solamente por las letras "A", "B" y "C"

## **9. Consideraciones éticas y legales**

### **a. Aspectos éticos**

El presente estudio respetó lo acordado en la Declaración Helsinki y Belmont; respetando los principios de beneficencia y no maleficencia, mejorando el manejo terapéutico por medio de una analgesia adecuada. Se mantuvo la autonomía del sujeto de investigación realizando un consentimiento informado y hoja informativa en lenguaje sencillo (VER ANEXOS) en donde se explicó los riesgos y beneficios del estudio, garantizando así el entendimiento del sujeto y la participación voluntaria. Toda información y datos obtenidos directa o indirectamente son confidenciales, manteniendo así los principios de privacidad, anonimato y confidencialidad.

Como medida de seguridad el protocolo no se ejecutó hasta ser aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional San Rafael; se presentó al Director General del hospital y a la Unidad de Desarrollo Profesional (UDP). Se mantuvo un informe periódico a las autoridades pertinentes sobre la ejecución del mismo.

### **b. Terminación del estudio**

Los criterios para finalizar el estudio fueron:

- a) Si se presentasen efectos adversos potencialmente letales en alguno de los sujetos de estudio
- b) si el manejo empleado con anterioridad fuese notablemente superior al propuesto por el equipo investigador.

### **c. Monitoreo**

Se mantuvo informado al Comité de Ética del Hospital Nacional San Rafael, el cual tuvo la autoridad para evaluar e inspeccionar el desarrollo del estudio y entrevistar a los pacientes involucrados. Se ha mantenido una comunicación continua desde el mes de septiembre 2016 hasta la fecha.

### **d. Prevención, detección y manejo de síntomas**

Se ha evidenciado que el uso de opioides a dosis elevadas está relacionado a efectos adversos que afectan diversos sistemas, por lo cual se utilizó los documentos: Manual para Latinoamérica “Uso de opioides en el tratamiento del dolor” y el Informe sobre la sobredosis de opioides de la OMS del 2014. Con la finalidad de garantizar un adecuado conocimiento, manejo y de disminución de la severidad de los efectos adversos.

Los documentos utilizados desglosan lo siguiente:

- Disponibilidad y acceso a opioides
- Fisiología y farmacología de los opioides
- Uso de opioides
- Manejo de los efectos de los opioides

En la elaboración del protocolo de investigación del presente estudio, se incluyó al Dr. David Antonio Alas Valle, Staff del Departamento de Anestesiología y colaborador del estudio, quien fue respaldado por el comité de ética del Hospital Nacional San Rafael para cumplir el manejo de los efectos adversos relacionados a la aplicación de morfina intratecal a dosis única.

### **e. Principios legales**

Para la realización del presente estudio, se presentó el protocolo de investigación al comité de ética del Hospital Nacional San Rafael quienes lo estudiaron y realizaron los cambios que consideraron pertinentes para su debida aprobación según los lineamientos legales establecidos por la institución. Luego medio de farmacia central se gestionaron los fármacos utilizados para el desarrollo del estudio ya que no se adquirieron del cuadro básico de medicamentos del hospital. Previo al desarrollo del estudio se realizó una capacitación para cada área involucrada con la finalidad de empoderar al personal de salud y obtener la autorización de duchas jefaturas.

### **f. Adquisición de medicamento**

#### Compra de la Morfina Sulfato

- Morfina Sulfato (10 mg/mL), solución inyectable sin conservante.
- Ampolla de 1mL protegida de la luz.
- Morfina Sulfato PL inyectable
- Presentación: Ampolla 1 mL
- Marca: PAILL
- Origen: El Salvador
- Lote: E042A16
- Vence: enero 2019
- Permiso No. 8002/ Folio 330
- Registro sanitario: F013519022003



1. Por medio de la Licda. Claudia Stefany Sandoval de Cortéz Jefe de Farmacia Central del Hospital Nacional San Rafael se contactó con la Licda. Evelyn de Recinos de Grupo PAILL S.A de C.V para realizar la compra del medicamento, facturando a nombre de la Tesorería del Hospital Nacional San Rafael. **(Ver Anexo 5)**
2. Posteriormente la Licda. Anabell Beatriz Mena Alvarado, Química Farmacéutica con JVPQF con el No. 2974 actuando en calidad de Regente del Hospital Nacional San Rafael, cumpliendo el Art. 30 inciso primero del Reglamento de Estupefaciente Psicotrópicos y agregados autoriza la compra de 60 ampollas de morfina sulfato PL 10 mg/ml **(Ver anexo 6)**
3. Luego, el Licdo. Miguel Arturo Escobar Contreras Químico Farmacéutico quien actuó en calidad de Regente de Laboratorio Farmacéutico PAILL gestiona con la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) el permiso para la compra de **60 ampollas Morfina Sulfato PL 10 mg/ml libre de perseverantes**, comprando 4 más de la cantidad requerida para solventar cualquier eventualidad en el estudio. **(Ver anexo 7)**
4. Una vez gestionado y aprobada la compra del medicamento la empresa Farmacéutica facturo a nombre del Hospital Nacional San Rafael **60 ampollas Morfina Sulfato PL 10 mg/ml libre de perseverantes**, el cual fue trasladado a Farmacia Central para realizar la compra y venta, siendo supervisado por la Licda. Claudia Stefany Sandoval Cortez quien verifico la cantidad y calidad del producto. Se canceló un total de \$193.27 USD con un precio unitario de \$3.25. **(Ver anexo 8)**

5. Para el uso del medicamento se realizaron los trámites de recepción del donativo por parte del Almacén de Hospital Nacional San Rafael y es entregado a Farmacia Central.
6. Para el despacho del medicamento se contactó al Departamento de Anestesiología del HNSR por medio de la Licda. Rina Chevez quien es la persona encargada del manejo de Psicotrópicos y Estupefacientes de Sala de Operaciones, quien realizo una requisición por 60 ampollas de morfina a Farmacia Central, las cuales se mantuvieron en el stock de medicamentos de sala de operaciones. Para la entrega del medicamento se solicitaba una receta controlada previamente identificada que era parte del estudio clínico y de esta manera se realizaba el despacho de la misma. Una vez finalizado el estudio se deberá entregar a Farmacia Central las 56 recetas controladas debidamente identificadas que hagan constar el adecuado manejo del paciente y las 4 ampolla de morfina sobrantes (en caso de haber hecho uso de ellas se deberá entregar la receta controlada de las ampollas utilizadas).

Contacto Sala de Operaciones:

Licda. Rina Chévez / Dr. David Antonio Alas Valle

### Compra de Pregabalina

1. Se realizó la compra de 4 cajas de 30 capsulas de Pregabalina de 150 mg (marca Vals) en Farmacia San Nicolás para obtener un total de 120 capsulas las cuales se utilizaron de la siguiente manera: 30 unidades para el grupo de morfina y Pregabalina y 90 unidades para la realización del placebo.

## Compra y elaboración del placebo

1. Se contactó con la Distribuidora Del Caribe, S.A de C.V donde se compró 1 bolsa de 1 Kg de Almidón de Maíz Nativo el cual se utilizó como materia prima para la elaboración del placebo, se facturo a nombre de uno de los investigadores del estudio, cancelando un total de \$0.95. Se verifico las especificaciones físico-químicas y microbiológicas del producto, con la finalidad de asegurar el uso en humanos de este. **(Ver anexo 9)**
2. Luego, se contactó con la Lcda. Reina de la Paz Cruz Velásquez Química Farmacéutica quien fue la encargada de elaborar el placebo, utilizando las capsulas rígidas de Pregabalina y el Almidón de Maíz Nativo, a través de un proceso manual, bajo las medidas de control de calidad de productos farmacéuticos. Al finalizar su elaboración se nos entregaron 90 capsulas de placebo debidamente almacenadas. **(Ver Anexo 10)**

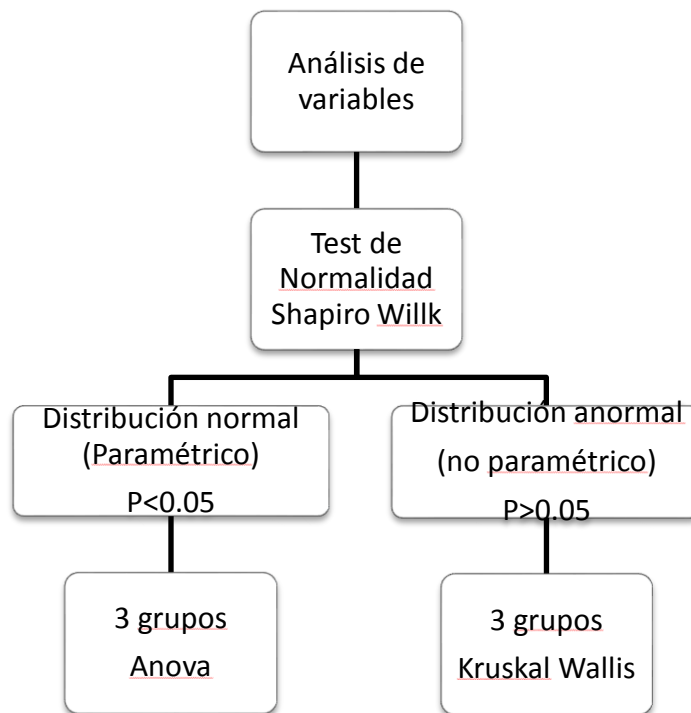
## **10. Análisis estadístico de datos**

En la recopilación de los datos se utilizó, una hoja de cálculo del programa Excel; el análisis de datos se realizó por medio de estadística descriptiva, uso de frecuencias, medidas de tendencia central y medidas de dispersión; De la misma manera para el contraste de hipótesis y estadística inferencial, sé utilizó el programa estadístico GraphPad Prism 5.0 para obtener el Test de Normalidad de Shapiro-Wilk, dependiendo de ello se utilizaron herramientas para la comparación de tres grupos a fin de demostrar la significancia

estadística paramétrica ANOVA o su homólogo no paramétrico Kruskal -Wallis de acuerdo si la variable presenta distribución normal o no.

Además, se utilizó el calculador estadístico de la Universidad de Illinois en Chicago (<http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/nntcalc.pl>) para obtener el Número Necesario a Tratar (NNT) por sus siglas en inglés Number Necessary to Treat, para estimar los pacientes que un clínico necesita tratar de obtener un efecto beneficioso y el Número Necesario a Dañar (NNH) por sus siglas en inglés Number Necessary to Harm como medida del número de pacientes que al recibir el tratamiento experimental originaría daño a un paciente más, comparado con el grupo control, como medida de efecto para determinar el riesgo beneficio de la intervención.

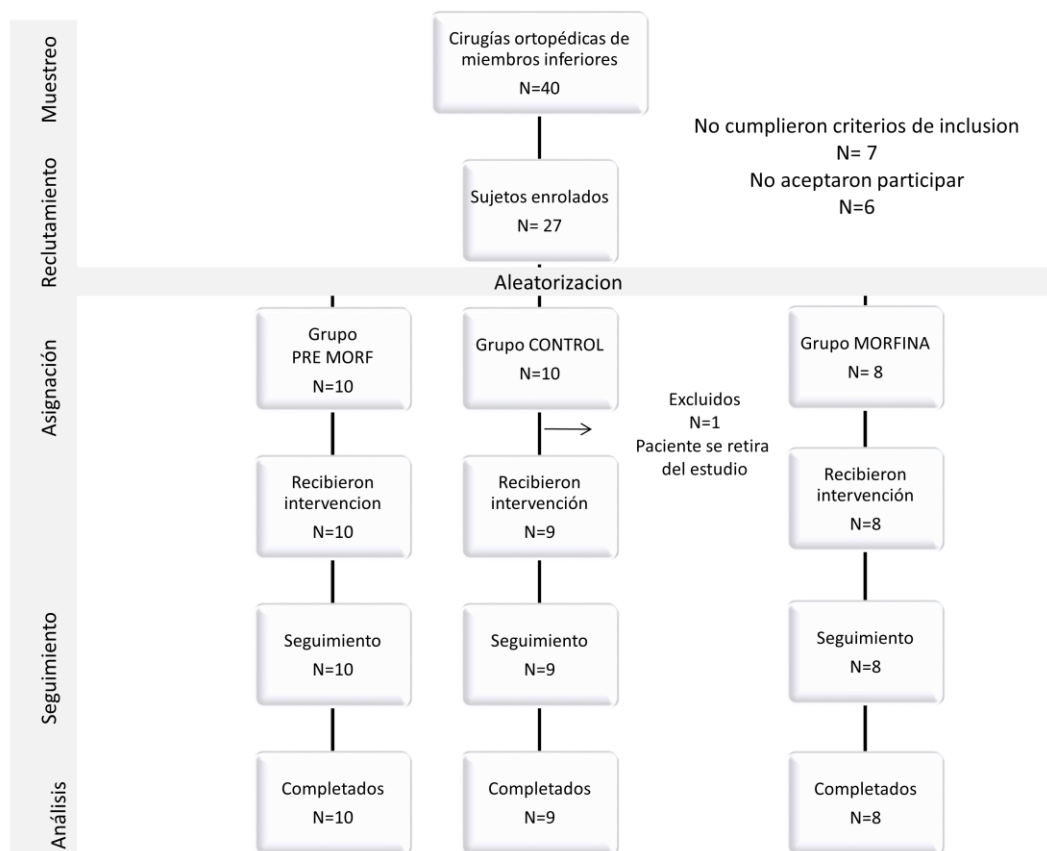
**Figura 7. Algoritmo de análisis de variables**



## VIII. RESULTADOS

Durante el periodo de noviembre 2016 a febrero 2017 se incluyeron un total de 40 sujetos en el estudio, de los cuales 6 rechazaron participar y 6 no cumplían criterios de inclusión. Se enrolaron 27 sujetos y de manera aleatoria se distribuyeron en “Grupo PRE MORF” (n=10), “Grupo CONTROL” (n=10) y “Grupo MORFINA” (n=8). De los sujetos enrolados en el Grupo CONTROL, 1 decidió voluntariamente retirarse del estudio; quedando los grupos de la siguiente manera “Grupo PRE MORF” (n=10), “Grupo CONTROL” (n=9) y “Grupo MORFINA” (n=8) (Ver figura 8)

Figura 8. Algoritmo de proceso de muestreo y sujetos del estudio



## **1. Distribución de casos según variables sociodemográficas**

Del total de pacientes enrolados (n=27), en cuanto a la **edad** se encontró en el “grupo PRE MORF” un promedio de  $61 \pm 18.4$  años con una mínima de 26 y máxima de 83 años; en el “Grupo CONTROL” la edad promedio fue de  $30 \pm 23.9$  años con una mínima de 22 y máxima de 82; en el “Grupo MORFINA” se obtuvo un promedio de  $53 \pm 20.3$  años con una mínima de 20 y una máxima de 81 años. Se puede observar que en el “Grupo CONTROL” predominaron los adultos jóvenes, mientras que en “Grupo PRE MORF” fueron adultos mayores. En cuanto al **sexo**, se evidenció que en los tres grupos predominó el femenino con una relación en general de 1 mujer por 0.7 hombres. En base al **Índice de Masa Corporal (IMC)**, se encontró que el sobrepeso predominó en los grupos “PRE MORF” y “MORFINA”, mientras que en el grupo control la mayoría se encontró en rango normal. Con respecto a la **escolaridad**, en los tres grupos se comprobó que la mayoría de sujetos (51%) poseía un nivel de primaria/secundaria.

**Tabla 1. Distribución de variables socio demográficas**

Variable	Categoría	PRE MORF		CONTROL		MORFINA	
		Casos	%	Casos	%	Casos	%
Edades	18 – 25 años	0	0	4	44.4	1	12.5
	26 - 35 años	2	20	1	11.1	0	0.0
	36 – 45 años	0	0	2	22.2	1	12.5
	46 – 55 años	1	10	0	0.0	2	25.0
	56 – 65 años	4	40	0	0.0	2	25.0
	>65 años	3	30	2	22.2	2	25.0
	Promedio	61 ± 18.4 años (26-83)		30 + 23.9 años (22-82)		53 ± 20.3 años (20-81)	
Sexo	Masculino	4	14.8	4	14.8	2	7.4
	Femenino	6	22.2	5	18.5	6	22.2
	Relación H:M	0.6:1		0.8:1		0.7:1	
IMC	Infrapeso	0	0.0	0	0.0	1	3.7
	Normal	5	18.5	3	11.1	3	11.1
	Sobrepeso	4	14.8	2	7.4	3	11.1
	Obesidad tipo 1	1	3.7	3	11.1	2	7.4
	Promedio	25.4 ± 3.9 (21.6-33.8)		24.9 ± 4.9 (17.9-31.9)		27.6 ± 3.9 (23.0-33.7)	
Escolaridad	Ninguna	3	11.1	1	3.7	2	7.4
	Primaria/secundaria	5	18.5	5	18.5	4	14.8
	Tercer ciclo	0	0.0	1	3.7	1	3.7
	Bachillerato	1	3.7	2	7.4	1	3.7
	Educ. Superior	1	3.7	0	0.0	0	0.0

Fuente: Hoja de recolección de datos

## **2. Distribución de casos según clasificación de riesgo pre operatorio y región anatómica intervenida.**

En cuanto a **región anatómica** se encontró que en el “Grupo PRE MORF” la fractura más frecuente fue en cadera con 3 casos (30%), en el “Grupo MORFINA” la lesión más frecuente fue la fractura de cadera y tobillo con 2 casos (25%) cada una; por último en el “Grupo CONTROL” predominó la fractura de tibia con 4 casos (44%). Al usar la clasificación de riesgo quirúrgico de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), se encontró que en los grupos “PRE MORF” y “MORFINA” predominaron los pacientes ASA II (enfermedad no vital controlada) con 7 casos (70%) y 5 casos (62.5%) respectivamente, mientras que en el

“Grupo CONTROL” predominó ASA I (paciente sin enfermedades sistémicas) con 6 casos (66.7%). Con respecto al **tiempo quirúrgico** se pudo evidenciar que el promedio de duración de los procedimientos fue de 1.5 horas con una duración máxima de 3.8 y un mínimo de 1.3 horas.

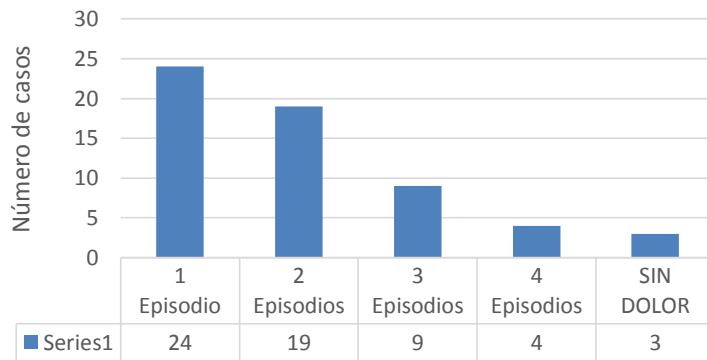
VARIABLE	CATEGORIA	PRE MORF		CONTROL		MORFINA	
		Casos	%	Casos	%	Casos	%
REGIÓN ANATÓMICA	Cadera	3	30	1	11.1	2	25.0
	Fémur	2	20	2	22.2	1	12.5
	Fémur y tibia	0	0	0	0.0	1	12.5
	Rodilla	0	0	1	11.1	0	0.0
	Tibia	1	10	4	44.4	1	12.5
	Tibia y peroné	2	20	0	0.0	1	12.5
	Tobillo	2	20	1	11.1	2	25.0
	Total	10	100	9	100	8	100
ASA	ASA I	3	30	6	66.7	3	37.5
	ASA II	7	70	3	33.3	5	62.5
TIEMPO QUIRÚRGICO (hr:min)		1.3± 0.7 hrs (1-3)		1.5 ± 0.7 hrs (1.3-3.8)		2 ± 0.8 hrs (1-3.3)	

Fuente: Hoja de recolección de datos



### 3. Caracterización de los episodios de dolor

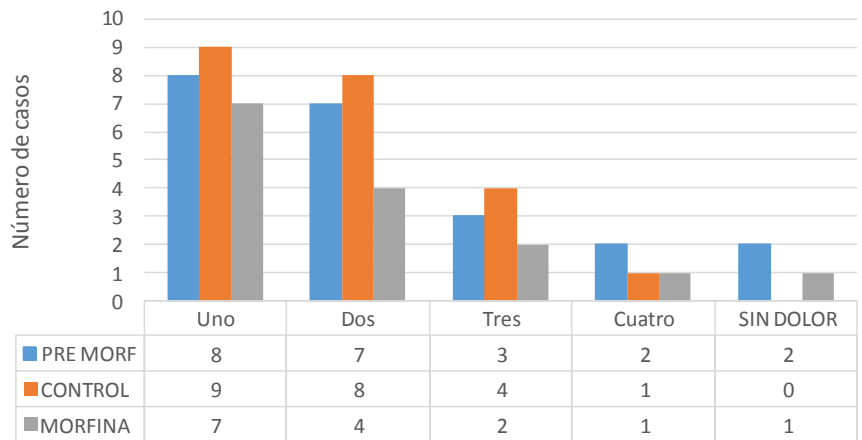
#### 3.1 Distribución del número de episodios de dolor según frecuencia en todos los grupos.



Fuente: Hoja de recolección de datos

Del total de sujetos enrolados en el estudio  $n=27$ , se encontró que 24 presentaron 56 episodios de dolor, de los cuales 24 (42.9%) tuvieron al menos un episodio de dolor, 19 sujetos (33.9%) dos episodios, 9 sujetos (16.1%) tres episodios y 4 sujetos (7.1%) presentaron cuatro episodios y 3 sujetos no reportaron dolor.

### 3.2 Distribución del número de episodios de dolor según frecuencia entre grupos



Fuente: Hoja de recolección de datos

Del total de sujetos  $n=27$ , el **número de episodios** se distribuyó entre un máximo de 4 episodios de dolor y ausencia del mismo. El "Grupo PRE MORF"  $n=10$  presentó un total de 20 episodios de dolor de los cuales 8 sujetos presentaron al menos un episodio de dolor, 7 sujetos presentaron dos episodios, 3 presentaron tres y 2 presentaron cuatro episodios de dolor, 2 sujetos de este grupo no presentaron dolor. El "Grupo CONTROL"  $n=9$  presentó un total de 22 episodios de dolor, de los cuales 9 sujetos presentaron al menos un episodio de dolor, 8 presentaron dos episodios, 4 presentaron tres y un sujeto presentó cuatro episodios de dolor. En cuanto al "Grupo MORFINA"  $n=8$  presentó un total de 14 episodios de dolor, de estos 7 sujetos presentaron un episodio, 4 presentaron dos, 2 presentaron tres, un sujeto presentó cuatro episodios de dolor y un sujeto no presentó dolor.

Se pudo evidenciar que el número de episodios de dolor tuvo una tendencia a disminuir en todos los grupos, sin embargo no hubo una diferencia estadísticamente significativa

( $p=0.4249$  Kruskal-Wallis) entre los grupos, y sólo los grupos “PRE MORF” y “MORFINA” tuvieron sujetos con ausencia de dolor.

### 3.3 Distribución de episodios de dolor según intensidad reportada por Escala Verbal Numérica (EVN)

	PRE MORF* (n=10)			CONTROL (n=9)			MORFINA* (n=8)			TOTAL
	LEVE	MOD	SEV	LEVE	MOD	SEV	LEVE	MOD	SEV	
<b>1° Episodio</b>	3	0	5	2	1	6	2	3	2	<b>24</b>
<b>2° Episodio</b>	1	3	3	0	3	5	3	1	0	<b>19</b>
<b>3° Episodio</b>	0	2	1	0	1	3	1	0	1	<b>9</b>
<b>4° Episodio</b>	0	1	1	0	0	1	0	0	1	<b>4</b>
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>56</b>
* Ausencia de dolor: PRE MORF (n=2); MORFINA (n=1)										

Fuente: Hoja de recolección de datos

Del total de episodios de dolor  $n=56$ , en el “Grupo PRE MORF” 4 fueron de intensidad leve, 6 de intensidad moderada y 10 de severa; el “Grupo CONTROL” presentó 2 episodios de intensidad leve, 5 moderados y 15 severos; mientras que en el “Grupo MORFINA” se observó 6 episodios de intensidad leve, 4 moderados y 4 severos.

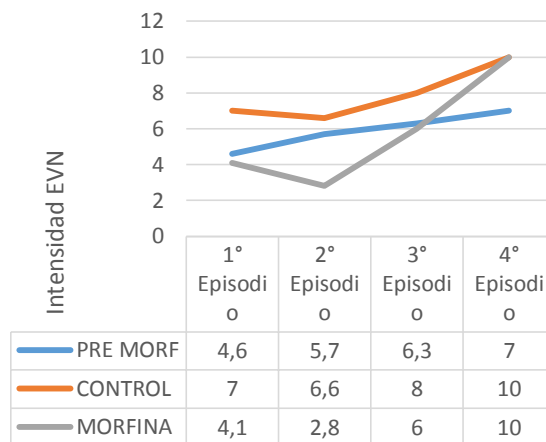
Se pudo observar que en los grupos “PRE MORF” y “CONTROL” predominó la intensidad severa, siendo marcada en el primer episodio. Por otro lado en el “Grupo MORFINA” predominó la intensidad leve.

### 3.4 Distribución por episodios de dolor según promedio de intensidad reportada por Escala Verbal Numérica (EVN)

	PRE MORF (n=20)	CONTROL (n=22)	MORFINA (n=7)	P*
<b>1° EPISODIO</b>	N=8 4.6 ± 3.5 pts. (Mod)	n=9 7 ± 3.5 pts. (Sev)	N=7 4.1 ± 2.7 pts. (Mod)	0.1413
<b>2° EPISODIO</b>	n=7 5.7 ± 2.1 pts. (Mod)	n=8 6.6 ± 1.8 pts. (Mod)	n=4 2.8 ± 1.5 pts. (Leve)	0.0381
<b>3° EPISODIO</b>	n=3 6.3 ± 1.5 pts. (Mod)	n=4 8 ± 2.4 pts. (Sev)	n=2 6 ± 5.7 pts. (Mod)	0,7877
<b>4° EPISODIO</b>	n=2 7 ± 1.4 pts. (Sev)	n=1 10 (Sev)	n=1 10 (Sev)	
Valores expresados en promedio ± desviación estándar * Valor de P Kruskal-Wallis				

Fuente: Hoja de recolección de datos

Durante el primer episodio en el grupo control predominó la intensidad severa con un promedio de 7 puntos, mientras que en el “Grupo PRE MORF” y MORFINA fue la moderada con un promedio de 4.6 y 4.1 respectivamente. Con respecto al segundo episodio en los grupos “CONTROL” y “PRE MORF” predominó la intensidad moderada con un promedio de 6.6 y 5.7 respectivamente, a diferencia del “Grupo MORFINA” donde predominó la intensidad leve con un promedio de 2.8. En el tercer episodio del “Grupo CONTROL” predominó la intensidad severa con un promedio de 8, en los grupos “PRE MORF” y “MORFINA” predominó la intensidad moderada con un promedio de 6.3 y 6 respectivamente. En cuanto al cuarto episodio se observó predominio de la intensidad severa en los tres grupos.

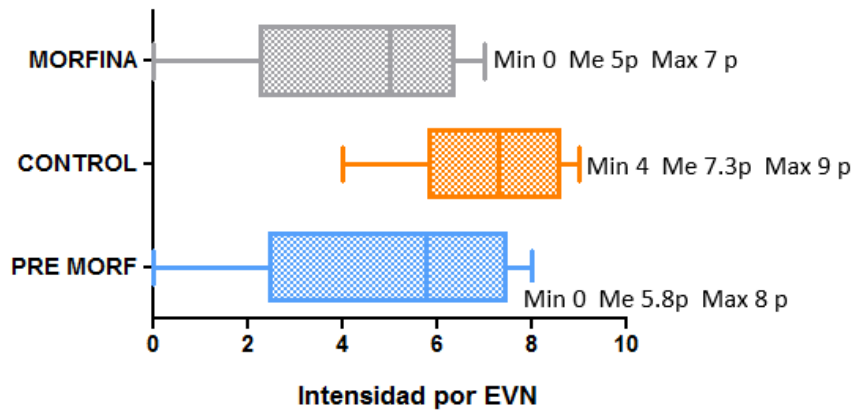


En cuanto al gráfico se puede observar que la tendencia en el “Grupo PRE MORF” es al alza de forma constante, con una intensidad máxima de 7 puntos; mientras que en el “Grupo CONTROL” inicia con una intensidad severa, con una leve disminución en el segundo episodio y un aumento drástico en el tercer y cuarto episodio, alcanzando el máximo puntaje. En cuanto al “Grupo MORFINA” inicia en intensidad moderada con un marcado descenso hacia el segundo episodio y un aumento drástico al tercer y cuarto episodio, donde se alcanza la intensidad máxima.

En cuanto al promedio de intensidad del dolor se comprobó una diferencia significativa ( $p=0.0381$  Kruskal-Wallis) entre el segundo episodio del “Grupo CONTROL” con el “Grupo MORFINA”. Con respecto al primer episodio se encuentra una diferencia entre los grupos “PRE MORF” y “MORFINA” con respecto al “Grupo CONTROL” sin embargo esta no es significativa ( $p=0.1413$  Kruskal-Wallis), de igual forma en el tercer episodio existe una mínima diferencia entre los tres grupos que no es estadísticamente ( $p=0.7877$  Kruskal-Wallis).

En cuanto al máximo dolor referido se pudo observar que los grupos “MORFINA” y “CONTROL” alcanzaron un puntaje de 10, mientras que en el Grupo PRE MORF fue 9 puntos.

### 3.5 Distribución de los episodios de dolor según promedio de intensidad reportada por Escala Verbal Numérica (EVN)



Fuente: Hoja de recolección de datos

Según el promedio de intensidad de todos los episodios de dolor del total de sujetos, se observó que en el “Grupo PRE MORF” el promedio de intensidad mínima fue cero con una mediana de 5.8 y una máxima de 8 puntos; en cuanto al “Grupo CONTROL” el promedio de intensidad mínima fue 4, con una mediana 7.3 y una máxima de 9 puntos; con respecto al “Grupo MORFINA” el promedio de intensidad mínima fue cero, una mediana 5 y una máxima de 7 puntos.

Se pudo evidenciar una diferencia significativa ( $p=0.0370$  Kruskal-Wallis) en cuanto al promedio de intensidad de dolor en el “Grupo CONTROL” con respecto al “Grupo MORFINA”; por otro lado existió una mínima diferencia entre los grupos “PRE MORF” y “CONTROL”, sin embargo esta no fue significativa ( $p=0.3911$  Kruskal-Wallis)

### 3.6 Distribución por episodios de dolor según promedio en tiempo de aparición

	<b>PRE MORF (n=20)</b>	<b>CONTROL (n=22)</b>	<b>MORFINA (n=7)</b>	<b>P*</b>
<b>1° EPISODIO</b>	n=8 12 hrs $\pm$ 7.4 hrs	n=9 6.5 hrs $\pm$ 4.2 hrs	n=7 12 hrs $\pm$ 7.3 hrs	0.1544
<b>2° EPISODIO</b>	n=7 6.3 hrs $\pm$ 2.4 hrs	n=8 7 hrs $\pm$ 4,5 hrs	n=4 7.7 hrs $\pm$ 6.4 hrs	0.3593
<b>3° EPISODIO</b>	n=3 5 hrs $\pm$ 2.6 hrs	n=4 8.4 hrs $\pm$ 7.2 hrs	n=2 5.5 hrs $\pm$ 4.9 hrs	0.7408
<b>4° EPISODIO</b>	n=2 7.5 hrs $\pm$ 2.1 hrs	n=1 15 hrs	n=1 11 hrs	
Valores expresados en promedio $\pm$ desviación estándar * Valor de P Kruskal-Wallis				

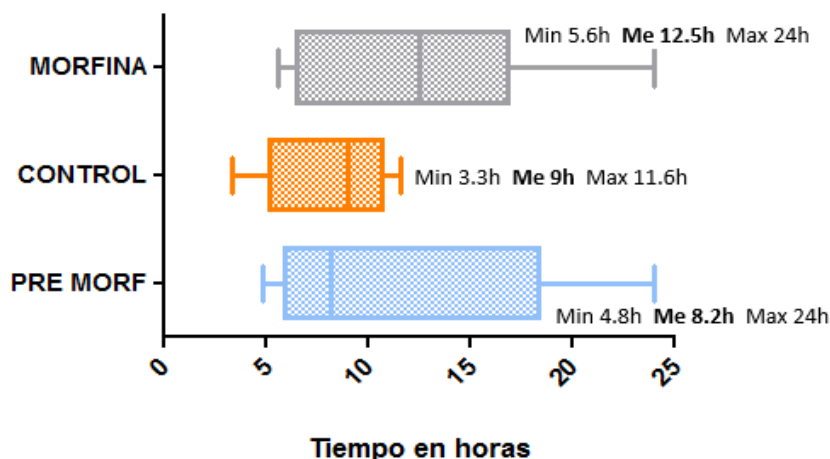
Fuente: Hoja de recolección de datos

Según el tiempo de aparición del primer episodio de dolor en los grupos “PRE MORF” y “MORFINA” este se presentó en un promedio de 12 horas, mientras que en el “Grupo CONTROL” el promedio fue de 6.5 horas. Con respecto al segundo episodio en el “Grupo PRE MORF” el promedio del tiempo de aparición fue de 6.3 horas, en los grupos “CONTROL” y “MORFINA” fue de 7 y 7.7 horas respectivamente. En cuanto al tercer episodio el promedio de aparición de dolor en los grupos “PRE MORF” y “MORFINA” fue de 5 y 5.5 horas respectivamente, mientras que en el “Grupo CONTROL” fue de 8.4 horas. En el cuarto episodio de dolor el tiempo de aparición de dolor fue de 7.5, 15 y 11 horas para los grupos “PRE MORF”, “CONTROL” y “MORFINA”

En cuanto al promedio de aparición de dolor del primer episodio se comprobó una diferencia no significativa ( $p=0.1544$  Kruskal-Wallis) entre los grupos “PRE MOR” y “MORFINA” respecto al “Grupo CONTROL”. En el segundo episodio existió una leve diferencia entre los grupos “CONTROL” y “MORFINA” respecto al “GRUPO PRE MORF” sin embargo esta no

fue significativa ( $p=0.3593$  Kruskal-Wallis). En cuanto al promedio de aparición del tercer episodio, se observó una diferencia no significativa ( $p=0.7408$  Kruskal-Wallis) entre los grupos “PRE MORF” y “MORFINA” con respecto al “Grupo CONTROL”.

### 3.7 Distribución de los episodios de dolor según promedio en tiempo de aparición



Fuente: Hoja de recolección de datos

Según el promedio en tiempo de aparición de todos los episodios de dolor del total de sujetos, se observó que en el “Grupo PRE MORF” el promedio en tiempo de aparición mínimo fue 4.8 horas con una mediana de 8.2 y una máxima de 24 horas; en cuanto al “Grupo CONTROL” el promedio en tiempo de aparición mínimo fue de 3.3 horas, con una mediana de 9 y una máxima de 11.6; con respecto al “Grupo MORFINA” el promedio en tiempo de aparición mínimo fue de 5.6 horas, con una mediana 12.5 y una máxima de 24 horas. Se pudo evidenciar una leve diferencia en cuanto al tiempo de aparición entre los tres grupos, sin embargo esta diferencia no fue significativa ( $p=0.2526$  Kruskal-Wallis).



### 3.8 Distribución del promedio de intensidad y promedio en tiempo de aparición de los episodios de dolor

	<b>INTENSIDAD</b>	<b>TIEMPO HRS</b>	<b>Diferencia</b>	<b>P*</b>
<b>PRE MORF</b>	5 ± 3 (0-8) pts.	11,5 ± 7,4 hrs	2,8 horas	0.3911
<b>CONTROL</b>	7 ± 1.6 (4-9) pts.	8.4 hrs ± 4 hrs		
<b>MORFINA</b>	4.2 ± 2.4 (0-7)	12,7 ± 7,5 hrs	4,04 horas	0.0927
Valores expresados en promedio ± desviación estándar * Valor de P U Mann-Whitney				

Fuente: Hoja de recolección de datos

Según la distribución en el “Grupo PRE MORF” se pudo observar que el promedio de la intensidad global fue moderada con un promedio en tiempo aparición de 11.5 horas, lo cual representa un retraso de 2.8 horas respecto al “Grupo CONTROL”; mientras que en el “Grupo MORFINA” se demostró que el promedio de intensidad fue moderada y el promedio en tiempo de aparición fue 12.7 horas lo cual traduce un retraso de 4 horas con respecto al control.

En cuanto al promedio de intensidad global y tiempo de aparición se comprobó una diferencia no significativa ( $p=0.3911$  U Mann-Whitney) entre el “Grupo PRE MORF” con respecto al “Grupo CONTROL”; así mismo al comparar “Grupo MORFINA” respecto al “Grupo CONTROL” se encontró una leve diferencia, sin embargo esta no fue significativa ( $p=0.0927$  U Mann-Whitney).

Así mismo al contrastar la intensidad con el tiempo, se pudo observar que el dolor no controlado, definido como la presencia de dolor con puntaje arriba de 2 posterior a las 24 horas, fue del 100% en el “Grupo CONTROL”, 80% en el “Grupo PRE MORF” y 50% en el “Grupo MORFINA”.

#### **4. Distribución de episodios de dolor según intensidad y región anatómica intervenida quirúrgicamente.**

REGIÓN ANATÓMICA	PRE MORF	CONTROL	MORFINA	TOTAL
	Prom Intensidad	Prom Intensidad	Prom Intensidad	Prom Intensidad global
Cadera	4.9 pts.	4 pts.	3.5 pts.	4.1
Fémur	0	7.9 pts.	7 pts.	5
Tibia	6 pts.	7.2 pts.	5 pts.	6.1
Tobillo	6.8 pts.	5.7 pts.	5.9 pts.	6.1

Fuente: Hoja de recolección de datos

Según la región anatómica intervenida, el máximo promedio de intensidad en “Grupo PRE MORF” fue de 6.8 puntos (moderado) en tobillo; mientras que en los grupos “CONTROL” y “MORFINA” el máximo promedio de puntaje fue 7.9 (severo) y 7 (severo) respectivamente en fémur. Por otro lado el máximo promedio de puntaje global fue de 6.1 puntos en la región de tibia y tobillo.

Se evidenció que en base al promedio de intensidad global, las regiones anatómicas más dolorosas corresponden a tibia y tobillo.

## **5. Distribución de casos según efectos adversos presentados.**

<b>EFECTOS ADVERSOS</b>	<b>PRE MORF n=10</b>	<b>CONTROL n=9</b>	<b>MORFINA n=8</b>
Prurito	0	0	1
Náuseas	0	0	2
Vómitos	0	0	2
Retención urinaria	1	0	0
Depresión respiratoria	0	0	0

Fuente: Hoja de recolección de datos

Del total de sujetos (n=27) en el “Grupo PRE MORF” se reportó un sujeto (10%) con retención urinaria; mientras que en el “Grupo MORFINA” se reportaron dos sujetos con náuseas y vómito y uno con prurito. El “Grupo CONTROL” no presentó efectos adversos.

## **6. Eficacia analgésica en base a riesgo/beneficio del enfoque multimodal preventivo**

### **6.1 Número Necesario a Tratar (NNT) “Grupo PRE MOR”**

#### **6.1.1 Efecto analgésico en las primeras 6 horas de tratamiento**

<b>Analgesia a 6hrs</b>	<b>Resultado favorable</b>	<b>Resultado desfavorable</b>	<b>TOTAL</b>
PRE MORF (n=10)	6	4	10
CONTROL (n=9)	5	4	9
TOTAL	11	8	19

Fuente: Hoja de recolección de datos

Del total de sujetos del “Grupo PRE MORF” (n=10) 6 tuvieron alivio del dolor durante las primeras 6 horas postoperatorias, mientras que en el “Grupo CONTROL” (n=9) lo presentaron 5 sujetos; con una reducción absoluta de riesgo de 4.4% en el grupo tratado,

obteniéndose un **NNT: 23**, lo cual implica que por cada 23 sujetos manejados con Morfina y Pregabalina, 1 tendrá alivio del dolor en las primeras 6 horas con respecto al grupo control.

### 6.1.2 Efecto analgésico a las 12 horas de tratamiento

<b>Analgesia a 12hrs</b>	Resultado favorable	Resultado desfavorable	TOTAL
PRE MORF (n=10)	2	8	10
CONTROL (n=9)	0	9	9
TOTAL	2	17	19

Fuente: Hoja de recolección de datos

Del total de sujetos del “Grupo PRE MORF” (n=10) 2 tuvieron alivio del dolor durante las primeras 12 horas postoperatorias, mientras que en el “Grupo CONTROL” (n=9) ninguno lo presentó; con una reducción absoluta de riesgo del 20% en el grupo tratado, obteniéndose un **NNT: 5**, lo cual implica que por cada 5 sujetos manejados con Morfina y Pregabalina, 1 tendrá alivio del dolor en las primeras 12 horas con respecto al grupo control.

### 6.1.3 Efecto analgésico a las 24 horas de tratamiento

<b>Analgesia a 24hrs</b>	Resultado favorable	Resultado desfavorable	TOTAL
PRE MORF (n=10)	2	8	10
CONTROL (n=9)	0	9	9
TOTAL	11	8	19

Fuente: Hoja de recolección de datos

Del total de sujetos del “Grupo PRE MORF” (n=10) 2 tuvieron alivio del dolor durante las primeras 24 horas postoperatorias, mientras que en el “Grupo CONTROL” (n=9) ninguno lo presentó; con una reducción absoluta de riesgo del 20% en el grupo tratado, obteniéndose

un **NNT: 5**, lo cual implica que por cada 5 sujetos manejados con Morfina y Pregabalina, 1 tendrá alivio del dolor en las primeras 24 horas con respecto al grupo control.

## 6.2 Número Necesario a Tratar (NNT) “Grupo MORFINA”

### 6.2.1 Efecto analgésico en las primeras 6 horas de tratamiento

<b>Analgésia a 6hrs</b>	Resultado favorable	Resultado desfavorable	TOTAL
MORF (n=8)	8	0	8
CONTROL (n=9)	5	4	9
TOTAL	13	4	17

Fuente: Hoja de recolección de datos

Del total de sujetos del “Grupo MORFINA” (n=8) 8 tuvieron alivio del dolor durante las primeras 6 horas postoperatorias, mientras que en el “Grupo CONTROL” (n=9) 5 sujetos lo presentaron; con una reducción absoluta de riesgo del 44.4% en el grupo tratado, obteniéndose un **NNT: 2.2**, lo cual implica que por cada 2 sujetos manejados con Morfina, 1 tendrá alivio del dolor en las primeras 6 horas con respecto al grupo control.

### 6.2.2 Efecto analgésico en las primeras 12 horas de tratamiento

<b>Analgésia a 12hrs</b>	Resultado favorable	Resultado desfavorable	TOTAL
MORF (n=8)	3	5	8
CONTROL (n=9)	0	9	9
TOTAL	3	14	17

Fuente: Hoja de recolección de datos

Del total de sujetos del “Grupo MORFINA” (n=8) 3 tuvieron alivio del dolor durante las primeras 12 horas postoperatorias, mientras que en el “Grupo CONTROL” (n=9) ninguno

presentó alivio del dolor; con una reducción absoluta de riesgo del 37.5% en el grupo tratado, obteniéndose un **NNT: 3**, lo cual implica que por cada 3 sujetos manejados con Morfina, 1 tendrá alivio del dolor en las primeras 12 horas con respecto al grupo control.

### 6.2.3 Efecto analgésico en las primeras 24 horas de tratamiento

<b>Analgesia a 24hrs</b>	Resultado favorable	Resultado desfavorable	TOTAL
MORF (n=8)	1	7	8
CONTROL (n=9)	0	9	9
TOTAL	1	16	17

Fuente: Hoja de recolección de datos

Del total de sujetos del “Grupo MORFINA” (n=8) 1 tuvieron alivio del dolor durante las primeras 24 horas postoperatorias, mientras que en el “Grupo CONTROL” (n=9) ninguno presentó alivio del dolor; con una reducción absoluta de riesgo del 12.5% en el grupo tratado, obteniéndose un **NNT: 8**, lo cual implica que por cada 8 sujetos manejados con Morfina, 1 tendrá alivio del dolor en las primeras 24 horas con respecto al grupo control.

### 6.3 Número Necesario a Dañar (NNH) “Grupo PRE MORF”

#### 6.3.1 Reacción adversa: Retención urinaria

<b>RETENCIÓN URINARIA</b>	Resultado favorable	Resultado desfavorable	TOTAL
MORF (n=8)	9	1	10
CONTROL (n=9)	9	0	9
TOTAL	18	1	19

Fuente: Hoja de recolección de datos

Del total de sujetos del “Grupo PRE MORF” (n=10) 1 presentó retención urinaria durante las primeras 24 horas postoperatorias, mientras que en el “Grupo CONTROL” (n=9) ninguno la presentó; con una reducción absoluta de riesgo del 10% en el “Grupo CONTROL”, obteniéndose un **NNH: 10**, lo cual implica que por cada 10 sujetos manejados con Pregabalina y Morfina, 1 presentará retención urinaria en las primeras 24 horas con respecto al grupo control.

#### 6.4 Número Necesario a Dañar (NNH) “Grupo MORFINA”

##### 6.4.1 Reacción adversa: Prurito

<b>PRURITO</b>	Resultado favorable	Resultado desfavorable	TOTAL
MORF (n=8)	7	1	8
CONTROL (n=9)	9	0	9
TOTAL	16	1	17

Fuente: Hoja de recolección de datos

Del total de sujetos del “Grupo MORFINA” (n=8) 1 presentó prurito durante las primeras 24 horas postoperatorias, mientras que en el “Grupo CONTROL” (n=9) ninguno la presentó; con una reducción absoluta de riesgo del 12.5% en el “Grupo CONTROL”, obteniéndose un **NNH: 8**, lo cual implica que por cada 8 sujetos manejados con Morfina, 1 presentará prurito en las primeras 24 horas con respecto al grupo control.

#### 6.4.2. Reacción adversa: Náuseas

<b>NÁUSEAS</b>	Resultado favorable	Resultado desfavorable	TOTAL
MORF (n=8)	6	2	8
CONTROL (n=9)	9	0	9
TOTAL	15	2	17

Fuente: Hoja de recolección de datos

Del total de sujetos del “Grupo MORFINA” (n=8) 2 presentaron náuseas durante las primeras 24 horas postoperatorias, mientras que en el “Grupo CONTROL” (n=9) ninguno la presentó; con una reducción absoluta de riesgo del 25% en el “Grupo CONTROL”, obteniéndose un **NNH: 4**, lo cual implica que por cada 4 sujetos manejados con Morfina, 1 presentará náuseas en las primeras 24 horas con respecto al grupo control.

#### 6.4.3. Reacción adversa: Vómito

<b>VÓMITO</b>	Resultado favorable	Resultado desfavorable	TOTAL
MORF (n=8)	6	2	8
CONTROL (n=9)	9	0	9
TOTAL	15	2	17

Fuente: Hoja de recolección de datos

Del total de sujetos del “Grupo MORFINA” (n=8) 2 presentaron vómito durante las primeras 24 horas postoperatorias, mientras que en el “Grupo CONTROL” (n=9) ninguno la presentó; con una reducción absoluta de riesgo del 25% en el “Grupo CONTROL”, obteniéndose un **NNH: 4**, lo cual implica que por cada 4 sujetos manejados con Morfina, 1 presentará vómito en las primeras 24 horas con respecto al grupo control.



## 7. Pertinencia de medicamentos analgésicos para el manejo de los episodios de dolor según intensidad

	SIN DOLOR	Manejo	LEVE	Manejo	MOD	Manejo	SEV	Manejo	TOTAL
<b>PERTINENTE</b>	<b>2</b> (3.2%)	Sin manejo	<b>0</b>		<b>8</b> (12.9%)		<b>0</b>		<b>10</b>
<b>NO PERTINENTE</b>	<b>4</b> (6.5%)	2 ketorolaco	<b>12</b> (19.4%)	7 sin manejo	<b>7</b> (11.3%)	6 sin manejo	<b>29</b> (46.8%)	16 sin manejo	<b>52</b>
		2 diclofenac		5 ketorolaco		1 Ibuprofeno		10 ketorolaco	
<b>TOTAL</b>	<b>6</b> (9.7%)		<b>12</b> (19.4%)		<b>15</b> (24.2%)		<b>29</b> (46.8%)		

Fuente: Hoja de recolección de datos

En el total de sujetos enrolados se realizaron 62 intervenciones terapéuticas por parte del personal médico de ortopedia, de estas **únicamente el 16.1% (10 intervenciones) fueron pertinentes**; dentro de las cuales 2 sujetos sin dolor no recibieron manejo analgésico y 8 sujetos con dolor moderado recibieron manejo correspondiente al segundo escalón de la escalera analgésica propuesta por la OMS (diclofenac IM o ketorolaco IV. Por otro lado el **83.9% de las intervenciones terapéuticas (52 intervenciones) no fueron pertinentes**, donde el 6.5% (4 sujetos) sin dolor fueron manejados con 2 dosis de ketorolaco IV y diclofenac IM respectivamente; de 12 episodios (19.4%) de dolor leve, 7 no recibieron manejo analgésico y 5 recibieron un manejo correspondiente a un escalón superior; de 7 episodios (11.3%) de dolor moderado 6 no recibieron ningún manejo y 1 recibió manejo correspondiente a un escalón de intensidad menor; por último de 29 episodios (46.8%) de dolor severo, 16 no recibieron ningún manejo analgésico y 13 recibieron un manejo correspondiente a dolor moderado.

Se puede evidenciar la falta de pertinencia en cuanto al manejo analgésico utilizado, donde el 83.9% de las intervenciones terapéuticas no fueron adecuadas en base a lo propuesto por la escalera analgésica de la OMS; esto se traduce en desperdicio de medicamento y sufrimiento innecesario del paciente.

## IX. DISCUSIÓN

A continuación se presentarán resultados preliminares de 27 sujetos, correspondiente al 32.1% de la población esperada (84 sujetos) para un intervalo de confianza del 95%. El estudio continuará hasta alcanzar la muestra sugerida por el programa OpenEpi.

Las experiencias dolorosas asociadas al trauma quirúrgico pueden imprimirse indeleblemente en el sistema nervioso debido a un mecanismo llamado sensibilización central, por el cual el sistema nervioso se vuelve más sensible y de esta forma se perciben de manera exagerada los estímulos nocivos (hiperalgesia) y en algunos casos los estímulos inocuos también causan dolor (alodinia); de esta forma la analgesia preventiva pretende prevenir y bloquear la cascada neural que genera la sensibilización del sistema nervioso. En este sentido es bien conocido que el uso de morfina administrada por vía intratecal ofrece buenos resultados en el manejo de dolor postoperatorio<sup>(77)</sup>. Además se sabe que el dolor postquirúrgico resulta de diversos mecanismos y etiologías, ya que posee componentes nociceptivos, inflamatorios y neuropáticos, de esta forma la analgesia multimodal tiene como objetivo actuar en diferentes receptores, vías o procesos del estímulo doloroso, con el fin de optimizar el manejo del dolor y además disminuir los posibles efectos adversos en el mismo.

Al combinar los enfoques multimodal y preventivo se pueden alcanzar no solo una mejor analgesia, sino también disminución de dosis de los medicamentos utilizados y menor cantidad de efectos adversos.<sup>(78)</sup>

El presente estudio se desarrolló en una población con edad promedio de de 49  $\pm$  21.3 años, con una mínima de 20 y máxima de 83 años, en cuanto al sexo se encontró una

relación hombre-mujer de 0.7:1; por otro lado la mayoría de los sujetos (51%) poseían una escolaridad del de primaria/secundaria.

Se demostró que el uso de analgesia multimodal preventiva con una dosis oral de 150 mg de pregabalina VO 2 horas antes de la cirugía, junto con morfina 100 mcg adicionada a bupivacaína hiperbárica logran una analgesia eficaz con una disminución de la intensidad del dolor y de los efectos adversos en cirugía ortopédica de cadera y miembros inferiores. Con un retraso de 12 horas en los grupos “PRE MORF” y “MORFINA”, con respecto a 6.5 horas en el “Grupo CONTROL”, esto traduce un promedio de 5.5 horas más de analgesia en los grupos experimentales; además una disminución en la intensidad promedio del primer episodio de dolor, siendo moderado para los grupos “PRE MORF” y “MORFINA” y de intensidad severa para el “Grupo CONTROL”.

Los resultados de esta investigación concuerdan con los de Matsuda y col. En donde el tiempo promedio de aparecimiento del primer episodio de dolor se retrasó en el grupo que recibió morfina intratecal ( $18.1 \pm 6.8$  hrs) con respecto al grupo que no la recibió ( $7 \pm 4.3$  hrs)<sup>(79)</sup>, Machino y col también comprobaron que el tiempo de necesidad de medicamento de rescate fue menor significativamente ( $p=0.001$ ) en los pacientes que recibían un manejo analgésico preventivo con morfina intratecal con respecto a los que no lo recibían<sup>(80)</sup>.

Por otro lado Akhavanakbari y col. Realizaron un estudio en el cual se incluyeron 60 sujetos, a 30 se les administró 150mg de pregabalina oral 2 horas antes de la cirugía (Grupo analgesia preventiva) y 30 recibieron placebo; ninguno de estos pacientes recibió morfina intratecal. El promedio de intensidad para el primer episodio de dolor fue severo para ambos grupos, sin embargo fue menor para el grupo con pregabalina con una diferencia

estadísticamente significativa ( $p=0.0001$ ); por otro lado el promedio de la intensidad del dolor a las 24 horas para el grupo de analgesia preventiva fue leve, mientras que para el grupo control fue moderado<sup>(81)</sup>.

De la misma manera Ittichaikulthol y col. Realizaron un estudio con 78 pacientes divididos en dos grupos, al primer grupo se les administró 300 mg de pregabalina VO 1 hora antes de la cirugía, al grupo control se les administró placebo; teniendo como resultado un primer episodio de dolor a la primera hora de tipo moderado en grupo que recibió analgesia preventiva en comparación al grupo control que fue severo, presentando una tendencia al descenso en ambos grupos durante las primeras 24 horas reportando intensidades menores de dolor en el grupo tratado a diferencia del grupo control<sup>(82)</sup>

En relación al promedio de intensidad reportada en cada episodio de dolor se encontró una diferencia significativa ( $p=0.0381$  Kruskal-Wallis) en el segundo episodio del “Grupo MORFINA” respecto al “Grupo CONTROL”. Resultado que se respalda por Hamid y col. Quienes realizaron un estudio con 40 sujetos, dividiéndolos en dos grupos, al primero se le implemento analgesia multimodal con pregabalina mas AINES orales una hora antes de la cirugía y el grupo control fue manejado con placebo; obteniendo una disminución significativa a partir del reporte del segundo dolor post quirúrgico con un ( $p=0.014$ ) a las 2 horas con tendencia a la disminución dentro de las primeras 24 horas<sup>(83)</sup>.

Así mismo al contrastar la intensidad con el tiempo, se pudo observar que el dolor no controlado, definido como la presencia de dolor con puntaje arriba de 2 posterior a las 24 horas, fue del 100% en el “Grupo CONTROL”, 80% en el “Grupo PRE MORF” y 50% en el “Grupo MORFINA”. En cuanto al máximo dolor referido se pudo observar que los grupos

“MORFINA” y “CONTROL” alcanzaron un puntaje de 10, mientras que en el Grupo PRE MORF fue 9 puntos.

Por otro lado se demostró por medio del Número Necesario para Tratar (NNT) la efectividad del enfoque analgésico multimodal, siendo el mejor resultado a las 12 y 24 horas, donde el “Grupo PRE MORF” obtuvo un NNT de 5 y el “Grupo MORFINA” un NNT de 3 y 8 respectivamente, ambos NNT son respecto al “Grupo CONTROL” demostrando de esta forma la efectividad del manejo de los grupos tratados.

Los efectos adversos presentados en los grupos experimentales fueron leves, siendo náuseas y vómito los más frecuentes. En el “Grupo MORFINA” se presentaron 2 pacientes con náuseas y vómitos y 1 paciente con prurito; obteniéndose un NNH: 4 para los dos primeros y un NNH: 8 para el último. Las náuseas y vómitos inducidas por morfina intratecal están relacionadas a la estimulación de quimiorreceptores de 5-hidroxitriptamina 3 (5-HT<sub>3</sub>)<sup>(84)</sup>; Por otro lado en el “Grupo PRE MORF” no se observaron dichos efectos adversos, resultados que se relacionan con Aytaç y col. Quienes realizaron un estudio con 90 pacientes, los cuales se dividieron en tres grupos (de 30 sujetos cada uno) administrándoles 4 horas previo a la cirugía 300 mg VO de pregabalina divididas en dos dosis (al primer grupo), 600 mg VO de pregabalina divididas en dos dosis (segundo grupo) y placebo al grupo control. Todos los grupos fueron manejados con morfina post quirúrgica de acuerdo a los episodios de dolor presentados, en dicho estudio se reportó una disminución no significativa ( $p=0.58$ ) de los efectos adversos provocados por la morfina en relación al grupo control<sup>(85)</sup>. En el presente estudio los efectos adversos presentados en el “Grupo PRE MORF” fueron menores que en el “Grupo MORFINA”, esto probablemente se deba al efecto de los gabapentinoides como la pregabalina o gabapentina sobre los efectos adversos

inducidos por morfina, en un estudio realizado por Tiippana y col. el uso de una sola dosis de gabapentina (300-1200mg) 1 a 2 horas antes de la cirugía redujo los efectos adversos relacionados con opioides como la náusea, vómito y retención urinaria con un NNT de 25, 6 y 7 respectivamente; en ese mismo estudio los efectos adversos más comunes de los gabapentinoides fueron la sedación y los mareos con un NNH de 35 y 12 respectivamente, lo cual difiere con nuestro estudio en el cual ninguno de los pacientes del “Grupo PRE MORF” presentó dichos síntomas <sup>(86)</sup>. De la misma manera Hamilton y col. respalda que en 7 estudios donde se utilizó un enfoque preventivo multimodal de gabapentinoides junto con opioides para el manejo de dolor en pacientes con artroplastia total de rodilla, existió una reducción de las náuseas con una diferencia significativa ( $p= <0.001$ ) en comparación al grupo que no recibió pregabalina<sup>(87)</sup>.

Cabe mencionar que la depresión respiratoria no se presentó en ninguno de los sujetos del estudio, es conocido que este es el efecto más temido por el uso de opioides. Shapiro y col. realizaron un estudio retrospectivo en el cual incluyeron 1524 pacientes que habían sido tratados con morfina sistémica o neuroaxial, demostrando que únicamente el 1.2% presentó depresión respiratoria<sup>(88)</sup>.

Únicamente el 16.1% de las intervenciones terapéuticas realizadas por el personal médico de ortopedia fueron pertinentes; de esta manera se puede evidenciar la falta de pertinencia en cuanto al manejo analgésico utilizado, donde el 83.9% de las intervenciones terapéuticas no fueron adecuadas en base a lo propuesto por la escalera analgésica de la OMS; esto se traduce en desperdicio de medicamento y sufrimiento innecesario del paciente. Cabe mencionar que del total de pacientes que presentaron dolor severo (29 pacientes) ninguno recibió un manejo analgésico adecuado, donde 16 de estos no recibieron ningún

medicamento y 13 recibieron un medicamento correspondiente a dolor de menor intensidad. Estos resultados concuerdas con los de un estudio por Lahud y col. en el que se evaluaba la pertinencia de manejo analgésico en pacientes de cirugía general y ortopedia durante las primeras 24 horas postoperatorias, demostrando que el 55.7% de los pacientes recibían un manejo no pertinente.<sup>(89)</sup>



## X. LIMITANTES DEL ESTUDIO

1. El proceso de aceptación del protocolo de investigación por parte del HNSR tuvo una duración de 5 meses lo cual implico un retraso en su inicio.
2. Para la aprobación del protocolo el comité de ética realizó cambios de estructura básicos lo cual evito una adecuada evaluación y manejo del dolor, repercutiendo directamente en el bienestar del paciente y en la metodología del estudio.
3. El personal de salud del servicio de ortopedia no se encuentra familiarizado con la evaluación del dolor por lo cual se nos permitió realizar una capacitación de médicos residentes y personal de enfermería (se contó con menos de la mitad de este último) por lo cual se realizó una capacitación individual ya que ellos son los encargados de evaluar los episodios de dolor.
4. El proceso adquisición del medicamento utilizado; Sulfato de morfina 10 mg/ml (libre de persevantes) se retrasó 1 mes, esto debido a que la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) realizó cambios en la forma de adquirir medicamentos controlados con los cuales el comité de farmacovigilancia del HNSR no estaba familiarizado al momento de hacer la solicitud del permiso.
5. El tiempo en el cual se desarrolló el estudio posterior a su aprobación fue muy limitado, esto dificultó el enrolamiento de un mayor número de pacientes para poder presentar resultados más amplios al momento de la entrega del documento de la tesis doctoral.
6. Únicamente se logró enrolar 27 sujetos en el estudio, esto cubre el 32.1% del total esperado (84 sujetos) para lograr un intervalo de confianza del 95%. Lo anterior se traduce a dificultad para realizar pruebas con significancia estadística.

## **XI. CONCLUSIONES**

1. La edad predominante en la población estudiada osciló entre adultos jóvenes en el “Grupo CONTROL” y adultos mayores en el “Grupo PRE MORF” con un promedio de 51 años en todos los sujetos; siendo el sexo femenino quién prevaleció en todos los grupos; así mismo, los sujetos de todos los grupos habían culminado al menos primaria y secundaria. En cuanto al Índice de Masa Corporal (IMC) los sujetos con peso normal se encontraron dominando en el “Grupo CONTROL” mientras que en los grupos tratados fueron sujetos con Sobrepeso.

2. La región anatómica intervenida quirúrgicamente con mayor frecuencia en todos los grupos fueron cadera y tobillo en los grupos tratados con Morfina y Pregabalina/ Morfina, mientras que en el “Grupo CONTROL” fue más frecuente la fractura de Tibia; al establecer relación con el promedio de intensidad de los episodios de dolor presentados en 24 horas, se pudo constatar que las regiones anatómicas más dolorosas fueron Tibia y Tobillo. En cuanto a la clasificación de riesgo pre quirúrgico prevaleció el ASA II en los sujetos de los grupos “PRE MORF” y “MORFINA”.

3. Según la frecuencia, el máximo número de episodios presentados en todos los grupos fueron 4 en un período de 24 horas de observación, sin embargo sólo los grupos tratados tuvieron sujetos que se mantuvieron sin dolor por 24hrs, donde el “Grupo PRE MORF” demostró una ventaja de 2:1 con respecto al “Grupo MORFINA”, aunque esta diferencia no fue significativa. Así mismo, en cuanto a la intensidad de los episodios de dolor, determinada por la escala Verbal Numérica, predominó en los grupos “PRE MORF” y “CONTROL” el dolor de tipo Severo, mientras que en el “Grupo MORFINA” fue de tipo

leve, estableciendo una diferencia significativa entre éste grupo y el “CONTROL” en el segundo episodio.

4. En cuanto a los promedios de intensidad de dolor presentados en todos los grupos, se pudo observar que el comportamiento del dolor en los grupos tratados “PRE MORF” y “MORFINA” fue muy similar, sin embargo al compararlos con el “Grupo CONTROL” se pudo evidenciar una diferencia de 4 puntos en la intensidad del primer episodio en términos de mediana, aunque esta diferencia sólo fue significativa en el Grupo “MORFINA” versus “CONTROL”.

5. En cuanto al tiempo de aparición de los episodios de dolor, ambos grupos tratados lograron retrasar el apareamiento del primer episodio de dolor con respecto al “Grupo CONTROL”, mostrando superioridad el “Grupo MORFINA” al alcanzar en promedio 4 horas más de analgesia con respecto a las 2.8 horas logradas por el “Grupo PRE MORF”, sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, pero en relevancia clínica cabe resaltar que solo en los grupos tratados se logró analgesia por 24 hrs. Por otro lado, la presencia de dolor no controlado fue arriba del 50% en todos los grupos demostrando peor manejo en el “Grupo CONTROL” seguido del “Grupo PRE MORF” y “MORFINA”

6. La presencia de reacciones adversas se pudo constatar únicamente en los grupos tratados; “PRE MORF” se presentó retención urinaria (NNH: 10) y en “MORFINA” fueron Náuseas y vómitos (NNH: 4), seguidos del prurito (NNH: 8). Así mismo, la eficacia analgésica basada en el riesgo y beneficio de la aplicación de la analgesia multimodal fue evidenciada con un NNT: 2.7 a las 12 horas en el “Grupo MORFINA” demostrando

supremacía con respecto a los grupos “CONTROL” y “PRE MORF” sin embargo a costa de mayores efectos adversos, lo cual se contrarresta con lo evidenciado en el Grupo “PRE MORFINA” quién con menos efectos adversos logró una analgesia muy similar al “Grupo MORFINA” demostrando el beneficio de cualquiera de las dos aplicaciones con respecto al “Grupo CONTROL”

7. En cuanto a la pertinencia de los analgésicos usados para el manejo de los episodios de dolor según intensidad se pudo evidenciar que en su mayoría este no fue pertinente, pudiendo constatar que fueron más las dosis que no se cumplieron, es decir episodios de dolor no tratado que las dosis desperdiciadas por episodios mal tratados según lo propuesto por la escalera analgésica de la OMS, demostrando una gran brecha entre el manejo ideal al manejo recibido para el dolor.

8. Como conclusión global, se puede afirmar que el período de analgesia postoperatoria se prolonga al utilizar un enfoque multimodal preventivo con neuromoduladores (pregabalina 150 mg VO) y morfina Intratecal (100 µg/kg) administrados previo al procedimiento quirúrgico, combinados con anestesia espinal y AINES sistémicos I.V al lograr evidenciar un retraso en el apareamiento del primer episodio de dolor en los grupos tratados versus al grupo manejado con placebo; sin embargo, se pudo constatar que existe un mal manejo del dolor en el servicio de ortopedia comprobado en que la mayoría de las dosis de los analgésicos pautado (dosis fijas en horario) fueron no pertinentes en la mayoría de los casos, la presencia de altos porcentajes de dolor no controlado en 24 horas e incluso en la presencia de un 4° episodio de dolor que en todos los grupos fue severo (máximo dolor referido= 10).

9. La superioridad analgésica basada en la presencia de sujetos con ausencia de dolor en 24 horas se observó en el “Grupo PRE MORF”, mientras que basada en el retraso del apareamiento del primer episodio de dolor fue equitativa en los grupos “PRE MORF” y “MORFINA”, mientras que basado en la intensidad de los episodios de dolor, el “Grupo MORFINA” marca supremacía en el segundo episodio con respecto al “Grupo CONTROL”, demostrando que el enfoque multimodal ofrece grandes beneficios con un mínimo de riesgos.

## **XII. RECOMENDACIONES**

1. Reestructurar el protocolo de manejo de dolor post quirúrgicos, incluyendo el uso de analgesia multimodal con la finalidad de brindar una atención integral y una mejor recuperación en el paciente.
2. Realizar capacitaciones periódicas para el personal de salud de Ortopedia con la finalidad de empoderarlos en el manejo integral del dolor, impartiendo aspectos prioritarios y fundamentales para el control, alivio y prevención del dolor, teniendo así una reducción de los posibles efectos secundarios del analgésico.
3. Implementar el uso de escalas para la medición de los episodios de dolor post quirúrgico con la finalidad de individualizar el manejo de cada uno de ellos, obteniendo así una analgesia mas efectiva.
4. Estandarizar y fortalecer la implementación de unidades de dolor a nivel nacional.

### XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- <sup>1</sup> Kops A, Patel N. Guía para el manejo del dolor en condiciones de bajos recursos. Asociación internacional para el estudio del dolor. Disponible en: [http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/GuidetoPainManagement\\_Spanish.pdf](http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/GuidetoPainManagement_Spanish.pdf)
- <sup>2</sup> Fernández L, Gordo F, López S, Méndez H, Real J. Manejo de la analgesia postoperatoria en las primeras 24 horas en un Hospital de segundo nivel. Estudio observacional. Rev Soc Esp Dolor. 2006;(1): 18-23. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v13n1/nota1.pdf>
- <sup>3</sup> Woldehaimanot T, Eshetie T, Kerie M. Postoperative Pain Management among Surgically Treated Patients in an Ethiopian Hospital. PLoS One. 2004;9(7): 1-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25033399>
- <sup>4</sup> Beaussier M, Sciard D, Saulet A. New modalities of pain treatment after outpatient orthopaedic surgery. Orthop Traumatol Surg Res. 2016;102(1 Suppl): 1-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26803223>
- <sup>5</sup> Gerbershagen H, Pogatzki-Zahn E, Aduckathil S, Peelen L, Kappen T, van Wijck A, et al. Procedure-specific risk factor analysis for the development of severe postoperative pain. Anesthesiology. 2014;120(5): 1237-45. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356102>
- <sup>6</sup> Kalkman C, Visser K, Moen J, Bonsel G, Grobbee D, Moons K. Preoperative prediction of severe postoperative pain. Pain. 2003;105(3): 415-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14527702>
- <sup>7</sup> Nuche-Cabrera E. Control del dolor agudo post operatorio en cirugía ortopédica. Revista Mexicana de anestesiología. Ortopedia, junio 2009; 32 supl 1:100-103. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2009/cmas091y.pdf>
- <sup>8</sup> Nuri M, Erhan E, Ugur G. Intrathecal morphine reduces postoperative tramadol consumption in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: a randomized trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17(6): 834-38. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/MED/23609368>
- <sup>9</sup> Philip B, Reese P, Burch S. The economic impact of opioides on postoperative pain management. J Clin Anesth. 2002;14(15): 354-64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12208440>
- <sup>10</sup> Dalton J, Carlson J, Lindley C, Blau W, Youngblood R, Greer S. Clinical economics: calculating the cost of acute postoperative pain medication. J Pain Symptom Manage. 2000;19(4): 295-308. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799796>
- <sup>11</sup> Kehlet H, Jensen T, Woolf C. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. Lancet. 2006;367(9522): 1618-25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16698416>
- <sup>12</sup> Rowlingson J, Rawal N. Postoperative pain guidelines - targeted to the site of surgery. Reg Anesth Pain Med. 2003;28(4): 265-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12945017>

- 
- <sup>13</sup> Lorentzen V, Hermansen I, Botti M. A prospective analysis of pain experience, beliefs and attitudes, and pain management of a cohort of Danish surgical patients. *Eur J Pain*. 2012;16(2): 278-88. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22323380>
- <sup>14</sup> Gan T, Habib A, Miller T, White W, Apfelbaum J. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from US national survey. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(1): 149-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24237004>
- <sup>15</sup> Scott E, Borate U, Heitner S, Chaitowitz M, Tester W, Eiger G. Pain management practices by internal medicine residents – a comparison before and after educational and institutional interventions. *Am J Hosp Palliat Care*. 2008;25(6):431-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18812615>
- <sup>16</sup> 2013 AMRO Consumption of Morphine (mg/capita). Disponible en: [http://www.painpolicy.wisc.edu/sites/www.painpolicy.wisc.edu/files/amro\\_morphine.pdf](http://www.painpolicy.wisc.edu/sites/www.painpolicy.wisc.edu/files/amro_morphine.pdf)
- <sup>17</sup> Zhang S, Paul J, Nantha-Aree M. Reanalysis of morphine consumption from two randomized controlled trials of gabapentin using longitudinal statistical methods. *J Pain Res*. 2015; 8:79-85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25709496>
- <sup>18</sup> Peng T, Xin F, Zhi-jun L. Comparison of patient-controlled epidural analgesia and patient-controlled intravenous analgesia after spinal fusion surgery: a metanalysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord*. Diciembre 2015; 16: 388. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26671684>
- <sup>19</sup> Mille J, Rocha J, Guajardo J. Analgesia Neuroaxial en Cirugía radical. *Rev Mex Anestesiología Oncología*. Junio 2009; 32 supl 1: 86-91. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2009/cmas091u.pdf>
- <sup>20</sup> Coley K, Williams B, DaPos S, Chen C, Smith R. Retrospective evaluation of unanticipated admissions and readmissions after same day surgery and associated costs. *J Clin Anesth*. 2002;14(5): 349-53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12208439>
- <sup>21</sup> Kong V, Irwin M. Gabapentin: a multimodal perioperative drug?. *Br J Anaesth*. 2007;99(6): 775-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006529>
- <sup>22</sup> Gunjan, Kohli M, Singh P, Gupta R, Chaudhary A, Kumar V, Bogra J. Multimodal versus Conventional Approach for Postoperative Pain Relief in Oral Cancer Patients. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26894151>
- <sup>23</sup> González N. Analgesia multimodal postoperatoria. *Rev Soc Esp Dolor*. 2005;12: 112-118. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v12n2/revision2.pdf>
- <sup>24</sup> Halawi M, Grant S, Bolognesi M. Multimodal Analgesia for Total Joint Arthroplasty. *Orthopedics*. 2015; 38(7):e616-e625. Disponible en: <http://www.healio.com/orthopedics/journals/ortho/2015-7-38-7/%7B99101d9f-9ce3-4398-b93f-5fc39af9d2e5%7D/multimodal-analgesia-for-total-joint-arthroplasty>
- <sup>25</sup> Mille- Lloera J, Marron-Peña M, Mejía-Terrazas G, Aréchiga-Ornelas G. ¿Qué y cómo lograr analgesia prioperatoria por vía neuroaxial? *Rev Mex Anestesiología Tips en anestesia*. Junio 2014; 37 supl 1: 170-175. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2014/cmas141at.pdf>



- 
- <sup>26</sup> Sittl R, Irnich D, Lang P. Update on preemptive analgesia: options and limits of preoperative pain therapy. *Anaesthesist*. 2013;62(10): 789-96. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24052051>
- <sup>27</sup> Kang H, Ha Y, Kim J, Woo Y, Lee J, Jang E. Effectiveness of multimodal pain management after bipolar hemiarthroplasty for hip fracture: a randomized, controlled study. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;90(4): 291-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23302898>
- <sup>28</sup> Ong C, Lirk P, Seymour R, Jenkins B. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2005;100(3): 757-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728066>
- <sup>29</sup> Lauretti G, Righeti C, Mathos A. Intrathecal ketorolac enhances intrathecal morphine analgesia following total knee arthroplasty. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2013 Oct 29; (4):503-8. Disponible en: [http://www.joacp.org/temp/JAnaesthClinPharmacol294503-6137194\\_170251.pdf](http://www.joacp.org/temp/JAnaesthClinPharmacol294503-6137194_170251.pdf)
- <sup>30</sup> Machino M, Yukawa Y, Hida T, Oka Y, Terashima T, Kinoshita S, et al. A prospective Randomized Study for postoperative pain relief of lower extremity fractures: Efficacy of intrathecal morphine administration. *Nagoya J Med Sci*. 2010; 72:145-150. Disponible en: [http://www.med.nagoya-u.ac.jp/medlib/nagoya\\_j\\_med\\_sci/7234/p145-150\\_Machino.pdf](http://www.med.nagoya-u.ac.jp/medlib/nagoya_j_med_sci/7234/p145-150_Machino.pdf)
- <sup>31</sup> Ghelting M, Luesebrink T, Kulka P, Tryba M. The effective duration of analgesia after intrathecal morphine in patients without additional opioid analgesia: a randomized double-blind multicenter study on orthopedic patients. *Eur J Anesthesiol* 2009; 26: 683-88. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19307970>
- <sup>32</sup> Lee J, Chung K, Choi C. The Effect of a Single Dose of Pregabalin Administered with COX-2 Inhibitor: A Trial in Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015;30(1): 38-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24851793>
- <sup>33</sup> American Academy of Orthopaedic Surgeons. Illinois in the United States of America. Robert P. Dumbard MD. Octubre 2012(actualizada en 2015; acceso el 08 de mayo de 2016). Disponible: <http://orthoinfo.aaos.org/topic.cfm?topic=a00139>
- <sup>34</sup> Ministerio de Salud Pública de El Salvador. Dirección de Regulación y Legislación en salud, Dirección Nacional de Hospitales. Guías Clínicas de Ortopedia. San Salvador, El Salvador: Ministerio de Salud; 2012. Disponible en: [http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/guia/Guias\\_Clinicas\\_de\\_Ortopedia.pdf](http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/guia/Guias_Clinicas_de_Ortopedia.pdf)
- <sup>35</sup> IASP (International Association for the Study of Pain). [http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/ClassificationofChronicPain/Part\\_III-PainTerms.pdf](http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/ClassificationofChronicPain/Part_III-PainTerms.pdf)
- <sup>36</sup> Frizelle H. Mechanisms of Postoperative Pain-Nociceptive. En: Salahadin A, Buggy D, Carr D, Cashman J, et al, editores. *Postoperative Pain Management*. Estados Unidos: Elsevier; 2006. p. 34-9
- <sup>37</sup> Meyer R, Matthias R, Campbell J, et al. Peripheral mechanism of cutaneous nociception. En: Wall PD, Melzack R, editores. *Textbook of pain*. Reino Unido: Elsevier; 2006. p.3-34
- <sup>38</sup> Schaible H, Richter F. Pathophysiology of pain. *Langenbecks Arch Surg*. 2004;389(4): 237-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15034717>

- 
- <sup>39</sup> Bourne S, Machado A, Nagel S. Basic anatomy and physiology of pain pathways. *Neurosurg Clin N Am*. 2014;25(4): 629-38. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25240653>
- <sup>40</sup> International Association for the Study of Pain. Taxonomy. Disponible en: <http://www.iasp-pain.org/>
- <sup>41</sup> Talbot R, McCrory C. Mechanisms of Postoperative Pain-Neuropathic. En: Salahadin A, Buggy D, Carr D, Cashman J, et al, editores. *Postoperative Pain Management*. Estados Unidos: Elsevier; 2006. p. 40-62
- <sup>42</sup> Dickenson A, Sullivan A. Subcutaneous formalin-induced activity of dorsal horn neurons in the rat: differential response to an intrathecal opiate administered pre or post formalin. *Pain*. 1987;30(3): 349-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3670880>
- <sup>43</sup> Pergolizzi J, Wills L. Multimodal Analgesic Therapy. En: Salahadin A, Buggy D, Carr D, Cashman J, et al, editores. *Postoperative Pain Management*. Estados Unidos: Elsevier; 2006. p. 182-196
- <sup>44</sup> Mammoto T, Fujie K. Effects of postoperative administration of celecoxib on pain management in patients after total knee arthroplasty: study protocol for an open-label randomized controlled trial. *Trials*. 2016. 23;17(1):45. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26803746>
- <sup>45</sup> Gottschalk A, Smith D. New concepts. in acute pain therapy preemptive analgesia. *Am Fam Physician*. 2001;63(10): 1979-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11388713>
- <sup>46</sup> Vadivelu N, Mitra S, Schermer E. Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. *Local Reg Anesth*. 2014 ;7:17-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24872720>
- <sup>47</sup> Hurley R, Enneking F. Preemptive and Preventive Analgesia. En: Adams L, Adams M, Al-Qamari A, et al, editors. *Essential of Pain Medicine*. 3a ed. Estados Unidos: Saunders-Elsevier; 2012. p. 200-205
- <sup>48</sup> Montes A, Arbonés E, Planas J, Muñoz E, Casamitjana M. Health care professionals and pain: a cross-sectional study on information, assessment and treatment. *Rev Soc Esp Dolor*. 2008;15(2): 75-82. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462008000200003](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462008000200003)
- <sup>49</sup> Bolívar I , Català E , Cadena R. El dolor en el hospital: de los estándares de prevalencia a los de calidad. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim*. 2005; 52: 131-140. Disponible en: <http://sedar.es/restringido/2005/3/131.pdf>
- <sup>50</sup> Edwards R, Berde C. Pain Assessment. En: Adams L, Adams M, Al-Qamari A, et al, editors. *Essential of Pain Medicine*. 3a ed. Estados Unidos: Saunders-Elsevier; 2012. p. 28-33
- <sup>51</sup> Dueholm R, Lauritsen J, Ovesen O. The Verbal Rating Scale Is Reliable for Assessment of Postoperative Pain in Hip Fracture Patients. *Pain Res Treat*. 2014; Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/prt/2015/676212/>
- <sup>52</sup> Díez F, Marcos J, Baticón P, Montes A, Bermejo J, Merino M. Agreement Between verbal numerical scale and visual analog scale assessments in monitoring acute postoperative pain. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2011;58(5): 279-82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21688506>

- 
- <sup>53</sup> Romero J, Gálvez R, Ruiz S. It is sustainable the WHO analgesic ladder?. Rev Soc Esp Dolor. 2008;15(1): 1-4. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462008000100001](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462008000100001)
- <sup>54</sup> Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid?. Cam Fam Physician. 2010;56(6): 514-17. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2902929/>
- <sup>55</sup> Vergne P. La Escalera Analgésica de la OMS : ¿es apropiada para el dolor articular? De los AINE a los opioides. FACT SHEET No. 18. [http://iasp.files.cms-plus.com/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/2016/FactSheets/Spanish/18\\_Formatted\\_Spanish.pdf](http://iasp.files.cms-plus.com/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/2016/FactSheets/Spanish/18_Formatted_Spanish.pdf)
- <sup>56</sup> Pergolizzi J, van de Laar M, Lagford R, Mellinghoff H, Mechante I, Nalamachu S, et al. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination in the treatment of moderate to severe pain. J Pain Res. 2012;5:327-46. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23055775>
- <sup>57</sup> Tripi PA, Kuestner ME, Poe-Kochert CS. Intrathecal morphine attenuates acute opioid tolerance secondary to remifentanyl infusions during spinal surgery in adolescents. J Pain Res. 2015;22(8): 637-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26445559>
- <sup>58</sup> Karamese M, KDAG o, Kara I. The Comparison of Intrathecal Morphine and IV Morphine PCA on Pain Control, Patient Satisfaction, Morphine Consumption, and Adverse Effects in Patients Undergoing Reduction Mammoplasty. Eplasty. 2015;5 (15): e15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25987940>
- <sup>59</sup> Lovich-Sapola J, Smith C, Brandt C. Postoperative pain control. Surg Clin North Am. 2015;95(2): 301-18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25814108>
- <sup>60</sup> Ger L, Ho S, Wang J. Physicians' knowledge and attitudes toward the use of analgesics for cancer pain management: a survey of two medical centers in Taiwan. J Pain Symptom Manage. 2000;20(5): 335-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11068155>
- <sup>61</sup> Pastenak G. Incomplete cross tolerance and multiple mu opioid peptide receptors. Trends Pharmacol Sci. 2001;22(2): 67-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11166849>
- <sup>62</sup> Kapitzke D, Vetter I, Cabot P. Endogenous opioid analgesia in peripheral tissues and the clinical implications for pain control. Ther Clin Risk Manag. 2005;1(4): 279-97. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1661636/>
- <sup>63</sup> Ronald K. Opioid Analgesics. En: Argoff C, Bajwa Z, Basbaum A, et al, editores. Secrets of Pain. Estados Unidos: Mosby Elsevier; 2009. p. 255-61
- <sup>64</sup> Osborne R, Thompson P, Joel S, Trew D, Patel N, Slevin M. The analgesic activity of morphine-6-glucuronide. Br J Clin Pharmacol. 1992;34(2): 130-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1419474>
- <sup>65</sup> Morphine intoxication in renal failure: the role of morphine-6-glucuronide. Br Med J. 1986;292(6535): 1548-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1340555/>

- 
- <sup>66</sup> Sarvela J, Halonen P, Soikkeli A, Korttila K. A double-blinded, randomized comparison of intrathecal and epidural morphine for elective cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2002; 95(2): 436-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12145067>
- <sup>67</sup> Mugabure B, Echaniz E, Marín M. Fisiología y farmacología de los opioides epidurales e intratecales. *Rev Soc Esp Dolor.* 2005; 12: 33-45. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462005000100006](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462005000100006)
- <sup>68</sup> Lauretti G, Reis M, Prado W, Klamt J. Dose-response study of intrathecal morphine versus intrathecal neostigmine, their combination, or placebo for postoperative analgesia in patients undergoing anterior and posterior vaginoplasty. *Anesth Analg.* 1996; 82 (6): 1182-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8638788>
- <sup>69</sup> Estañón-García I, López F. Comparación entre morfina intratecal a dosis alta contra baja en cirugía de columna lumbar para control de dolor post operatorio. *Rev Mex Anest.* 2008; 31 (2). Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=15855>
- <sup>70</sup> Medscape.com [Internet]. Estados Unidos: Medscape; [citado 4 de abril de 2016]. Disponible en: <http://reference.medscape.com/drug/ketorolac-343292#4>
- <sup>71</sup> Medscape.com [Internet]. Estados Unidos: Medscape; [citado 4 de abril de 2016]. Disponible en: <http://reference.medscape.com/drug/voltaren-xr-cataflam-diclofenac-343284#4>
- <sup>72</sup> Medscape.com [Internet]. Estados Unidos: Medscape; [citado 4 de abril de 2016]. Disponible en: <http://reference.medscape.com/drug/advil-motrin-ibuprofen-343289#0>
- <sup>73</sup> Medscape.com [Internet]. Estados Unidos: Medscape; [citado 4 de abril de 2016]. Disponible en: <http://reference.medscape.com/drug/tylenol-acetaminophen-343346#4>
- <sup>74</sup> Medscape.com [Internet]. Estados Unidos: Medscape; [citado 4 de abril de 2016]. Disponible en: <http://reference.medscape.com/drug/maraine-sensorcaine-bupivacaine-343360>
- <sup>75</sup> Carretero M. Pregabalina – Actividad analgésica y antiepiléptica. *Offarm.* 2005;24(11): 123-6. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-pregabalina-13082900>
- <sup>76</sup> Medscape.com [Internet]. Estados Unidos: Medscape; [citado 4 de abril de 2016]. Disponible en: <http://reference.medscape.com/drug/lyrica-pregabalin-343368#4>
- <sup>77</sup> Dichwald S, Ben-Haim M, Papismedov L, Hazan S, Cattan A, Matot I. Intrathecal morphine versus intravenous opioid administration to impact postoperative analgesia in hepato-pancreatic surgery: a randomized controlled trial. *J Anesth.* 2016;24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27885425>
- <sup>78</sup> Dutton CD, Carvalho B. Optimal Pain Management After Cesarean Delivery. *Anesthesiol Clin.* 2017; 35(1): 107-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28131114>
- <sup>79</sup> Matsuda M, Ueki R, Murakawa K, Sasaki K, Boo K, Tashiro C. Low dose intratecal morphine and postoperative pain relief in elderly patients. *Masui.* 2001;50(10):1096-100. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11712341>

- 
- <sup>80</sup> Machino M, Yukawa Y, Hida T, Oka Y, Terashima T, Kinoshita S, et al. A prospective randomized study for postoperative pain relief of lower extremity fractures: efficacy of intrathecal morphine administration. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20942269>
- <sup>81</sup> Akhavanakbari G, Entezariasl M, Isazadehfar K, Mirzarahimi T. The effects of oral pregabalin on post-operative pain of lower limb orthopedic surgery: A double-blind, placebo-controlled trial. *Perspect Clin Res.* 2013;4(3): 165-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24010057>
- <sup>82</sup> Ittichaikulthol W, Virankabuttra T, Kunopart M, Khamhom W, Putarawuthichai P, Rungphet S. Effects of pregabalin on post operative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy with/without salphingo-oophorectomy: a randomized, double-blind trial. *J Med Assoc Thai.* 2009;92(10):1318-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19845240>
- <sup>83</sup> Amiri H Mirzaei M, Beig M, Tavkoli F. Multi-Modal Preemptive Analgesia With Pregabalin, Acetaminophen, Naproxen, and Dextromethrphan in Radical Neck Dissection Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Pain Med.* 2016;6(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5099949/>
- <sup>84</sup> Pinsornsak P, Teeyaphudit M, Ruetiwarangkoon C, Chaiwuttisak A. Comparison of Ramosetron With Ondansetron for Prevention of Intrathecal Morphine-Induced Nausea and Vomiting After Primary Total Knee Arthroplasty: A Randomized Control Trial. 2016;S0883-5403(16). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27816366>
- <sup>85</sup> Yücel A, Özturk E, Said M, Durmus M Colak C, Özcan M. Effects of 2 Different Doses of Pregabalin on Morphine Consumption and Pain After Abdominal Hysterectomy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2011;72(4):173-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3957155/>
- <sup>86</sup> Tippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg.* 2007;104(6): 1545-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513656>
- <sup>87</sup> Hamilton TW, Strickland LH, Pandit HG. A meta-Analysis on the Use of Gabapentinoids for the Treatment of Acute Postoperative Pain Following Total Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2016;98(16):1340-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27535436>
- <sup>88</sup> Shapiro A, Zohar E, Zaslansky R, Hoppensetein D, Shabat S, Fredman B. The frequency and timing of respiratory depression in 1524 postoperative patients treated with systemic or neuroaxial morphine. *J Clin Anesth.* 2005;17(7): 537-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16297754>
- <sup>89</sup> Linares-Gavidia S, Lahud-Cuadra S, García Z. Caracterización y manejo de los episodios de dolor postquirúrgico en Cirugía y Ortopedia. Publicado en el libro de resúmenes del XXIX Congreso Científico Internacional de la Federación de Sociedades Científicas de Estudiantes de Medicina. Córdoba, Argentina. 2014.

## XIV. GLOSARIO

1. **Analgesia multimodal**, definida como la combinación de dos o más fármacos que actúan en diferentes mecanismos analgésicos.
2. **Analgesia preventiva**, consiste en la administración de analgésicos antes del estímulo nocivo con el fin de bloquear la hipersensibilización en el sistema nervioso y el dolor asociada a esta.
3. **Depresión respiratoria**: frecuencia respiratoria menor a 8 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno menor a 90% e hipercapnia mayor a 50 mmHg.
4. **Dolor neuropático**, se define como que es causado por una lesión en el Sistema Nervioso Central o periférico
5. **Escala Visual Numerica**, consta de diferentes puntos máximos, le pregunta al paciente la intensidad de su dolor, en la que cero representa la ausencia absoluta de dolor y X ( de acuerdo a la escala utilizada) el peor dolor imaginable.
6. **Dolor**: experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con el daño tisular actual o potencial, o descrito en términos de dicho daño.
7. **Dolor postquirurgico**: es aquel que aparece como consecuencia del acto quirúrgico.
8. **Fractura**, pérdida de continuidad de un hueso que puede ser completa o parcial, fracturado en cualquier número de fragmentos y de cualquier forma.
9. **Opioides**: son fármacos analgésicos que derivan del opio, este se obtiene de la adormidera *Papaver somniferum* y de *Papaver album*
10. **Opiofobia**: Excesivo temor a la utilización de analgésicos opioides para el tratamiento del dolor.

11. **Via neuroaxial**, analgesia que actúa bloqueando el impulso doloroso a nivel de la medulla espinal, siendo epidural o intratecal.

# XV. ANEXOS

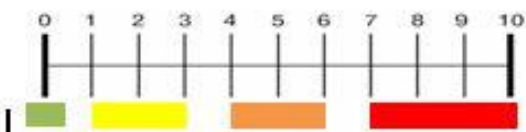
## Anexo 1. Hoja de recolección de datos

Departamento de Anestesiología-Departamento de Ortopedia y Traumatología

Hospital Nacional San Rafael

"Efectividad de la Analgesia Multimodal Preventiva en Cirugía Ortopédica de cadera y miembros"

García-Meléndez Z. Lahud-Cuadra S. Linares-Gavidia S

Hoja de recolección de datos				Fecha:	
Nombre:				No. de sobre:	
No. Exp	Edad:	Peso:	Talla:	IMC:	
Sexo: M F	Dx. Preoperatorio			Escolaridad:	
ASA:	Dx. postoperatorio			Ninguna	1º-6º grado
				7º-9º grado	Bachillerato
				Universidad	
Episodios de dolor					
Hora/Fecha	2 horas post.op				
Intensidad					
Manejo/Hora					
			Escala de la evaluación de dolor		
			Sin dolor	0	
			Leve	1-3	
			Moderado	4-7	
			Peor dolor	8-10	
No manejo analgésico			Diclofenac 75 mg IM, Ketorolaco 60 mg IM Tramadol de 50 mg a 100 mg VO		
Acetaminofen 500 mg VO, Ibuprofeno 400 mg VO			Meperidina de 50 mg a 100 mg IM o IV lento		
Efectos adversos	Presente	Ausente	Observaciones		
Ectopirralgia					
Nauseas/vómitos					
Prurito					
Estreñimiento					
Retención urinaria					
Depresión respiratoria					
Bradicardia					
Hipotensión					
Somnolencia					



## **Anexo 2. Consentimiento informado**



UNIVERSIDAD DR. JOSÉ  
MATÍAS DELGADO  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Dr. Luis Edmundo Vásquez

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Este formulario contiene información sobre el estudio al cual usted ha sido invitado a participar, incluyendo riesgos y beneficios que pueden implicar en su salud, lea cuidadosamente este documento y asegúrese de entender todo el contenido, si existe alguna duda favor consulte a su médico.

Investigación **“Efectividad de la analgesia multimodal preventiva usando la vía neuroaxial y sistémica para el manejo de dolor agudo post operatorio en cirugía ortopédica”**

Las cirugías por fractura son muy dolorosas, por lo que es necesario dar medicamentos especiales para aliviar el dolor. En muchos hospitales se usa morfina antes de la cirugía para que el dolor sea menor, además se cree que si se usa pregabalina el dolor es mucho menor. Se pretende determinar si los medicamentos usados tienen efecto para el alivio del dolor después de una cirugía por fractura.

#### **Procedimiento,**

El presente estudio dividirá a los pacientes en tres grupos, el paciente seleccionará uno de los tres grupos sin conocer en cual se está enlistando. La posibilidad de ser enlistado en el grupo 1, 2 o 3 será igual para los tres grupos

Al primer grupo se administrará 1 a 2 ml de bupivacaina más morfina intratecal dosis de 100 µg/Kg en el momento quirúrgico, en el segundo se usará una dosis de 300 mg de pregabalina vía oral dos horas previas al procedimiento quirúrgico, además de la dosis de 1 a 2 ml de bupivacaina en el momento quirúrgico más morfina intratecal de 100 µg/Kg y el tercer grupo siendo este el control se le administrará de 1 a 2 ml de bupivacaina en el momento quirúrgico, a ellos no se les administrará morfina ni pregabalina. Al iniciar el procedimiento quirúrgico a todos los pacientes se le administrará 60 mg de ketorolaco IV finalizar.

Después de la operación usted seguirá siendo evaluado por 24 horas, en este tiempo se evaluará constantemente si usted presenta dolor o algún otro síntoma.

**Beneficios,** El principal beneficio que puede obtener al participar en la investigación es el alivio del dolor, se espera que se mantenga sin dolor por al menos 1 día después de la cirugía. Cabe la posibilidad de que usted se enlistado en el grupo que recibe únicamente los

medicamentos que son usados normalmente para aliviar el dolor, sin embargo también existe la posibilidad que sea enlistado en uno de los dos grupos que recibirán medicamento extra.

**Responsabilidades**, será responsabilidad del paciente reportar el momento que sienta dolor al personal de salud encargado. Por otra parte el paciente no tendrá ninguna responsabilidad económica, los gastos serán asumidos por parte del equipo responsable del estudio.

**Efectos adversos**, además de alivio del dolor, los medicamentos usados en el estudio podrían causar en algunos casos efectos no deseados como: somnolencia, náusea, vómito, dificultad para orinar, dificultad para defecar, picazón, dolor de cabeza, dolor de estómago y en casos muy raros dificultad para respirar.

Los medicamentos usados ya han sido aprobados y son usados para aliviar el dolor, además los efectos no deseados se presentan en muy pocos pacientes. Si un paciente presenta efectos no deseados, estos serán manejados inmediatamente por el médico encargado.

**Finalización del estudio**, El paciente puede ser sacado del estudio si durante el proceso previo a la cirugía presentara algún estado que comprometa su vida, esto se hará bajo el criterio del personal médico y posteriormente se le notificará al paciente.

**Confidencialidad de la información**, se garantiza al paciente que los datos que se obtengan serán vistos únicamente por los investigadores y por personal del hospital que autorizo la realización del estudio y no serán utilizados para otros fines que los propuestos en el presente estudio. Los resultados obtenidos podrán ser consultados por los investigadores del estudio y ser publicados en revistas científicas sin proporcionar los datos personales de los participantes.

La participación en este estudio es voluntaria, el paciente puede decidir no participar o retirarse en cualquier momento. La decisión no resultará en ninguna pérdida de los beneficios para los cuales tenga derecho, por lo que seguirá siendo tratado aún fuera del estudio. Se le informará si se dispone de nueva información que pueda influir en su decisión de continuar participando. Para ello debe de realizar un comunicado escrito dirigido a Dra. Zayri Geraldine García Meléndez (Investigador principal del estudio). Su petición será atendida de forma inmediata. Con la firma de esta hoja de consentimiento, da su permiso para la administración de morfina por vía raquídea, como participante en el presente estudio. Al firmar a continuación, usted acepta que es conocedor de todo el contenido presentado anteriormente y que está de acuerdo con todas las condiciones y beneficios que han sido descritas en este documento.

Yo \_\_\_\_\_, acepto voluntariamente participar ésta investigación el día  
\_\_\_\_\_ del mes de \_\_\_\_\_ del 2016Firma del  
paciente \_\_\_\_\_Nombre y firma del investigador que  
informa \_\_\_\_\_

## **Anexo 3. Hoja de información para paciente**

### **HOJA DE INFORMACIÓN PARA PACIENTES**

**Protocolo No.:** \_\_\_\_\_

- Título del estudio: Efectividad de la analgesia multimodal preventiva para el manejo del dolor postoperatorio en cirugía ortopédica.
- Investigador principal: Dra. Zayri Geraldine García Meléndez
  - Número de contacto: 7745-6312

Se invita a participar en el estudio Analgesia Multimodal Preventiva, este se realizará en el Hospital Nacional San Rafael de Santa Tecla, por estudiantes de octavo año de la carrera de doctorado en medicina de la Universidad Dr. José Matías Delgado quienes serán supervisados por médicos expertos en el tema durante todo el estudio, con el fin de conocer si la administración de dos medicamentos adicionales mejoran el alivio del dolor en los pacientes que sean intervenidos en cirugías por fractura. Se espera que los pacientes que reciban los medicamentos en estudio tengan un mejor alivio del dolor y que se mantengan sin dolor por más de un día.

Estudios parecidos se han realizado en otros países y en el año 2013 en este mismo hospital se hizo un estudio parecido el cual tuvo buenos resultados en los pacientes que participaron. En el presente estudio solo el investigador sabrá a que grupo pertenece el paciente a quien se le de el medicamento, este dará inicio en octubre 2016 y terminará en enero del 2017, se espera que participen 80 pacientes.

#### **Procedimiento,**

El presente estudio dividirá a los pacientes en tres grupos, el paciente seleccionará uno de los tres grupos sin conocer en cual se está enlistando. La posibilidad de ser enlistado en el grupo 1, 2 o 3 será igual para los tres grupos

Una vez usted acepte ser parte del estudio será enlistado en uno de tres diferentes grupos, uno de los tres grupos únicamente recibirá los medicamentos que normalmente son usados para aliviar el dolor en el hospital. También existe la posibilidad de que sea enlistado en uno de los grupos con medicamento extra para alivio del dolor.

Se usarán medicamentos que ya han sido usados con anterioridad y que han probado ser seguros, el objetivo de estos es aliviar y prevenir el dolor, sin embargo pueden presentarse algunos efectos no deseados como picazón, somnolencia, mareo, náuseas, vómito, dificultad para defecar/orinar y raras veces dificultad para respirar.

Si usted presenta uno de los efectos no deseados, este será manejado inmediatamente por el médico encargado. La participación en este estudio es voluntaria y usted puede rechazar participar. Además, se podrá retirar en cualquier momento, esto no afectará el tratamiento. Si usted tiene alguna pregunta, está en todo su derecho de realizarla.

## Anexo 4. Carta de aprobación de Comité de ética de investigación clínica (CODEIC-HNSR)



Santa Tecla, 2 de septiembre de 2016

A quien Interese:

Por medio de la presente, se hace constar que los Investigadores del trabajo "Efectividad de la analgesia multimodal preventiva usando la vía neuroaxial y sistémica para el manejo del dolor agudo post operatorio en cirugía ortopédica" han sido autorizados por este comité para realizar dicha Investigación, luego de la revisión correspondiente del mismo.

Por lo anterior, se solicita, prestar todas las facilidades correspondientes para tal fin a los siguientes investigadores:

1. Sarah Lahud Cuadra
2. Samuel Alexander Unares Gavidia

A los dos días del mes de septiembre de dos mil dieciséis.

Dr. Manuel Enrique Bello Q.  
DOCTOR EN MEDICINA  
J.V.P.M No. 6988

Dr. Manuel Enrique Bello  
Presidente del Comité de Ética de la Investigación  
Hospital Nacional San Rafael.

**Anexo 5. Carta de aprobación para la compra del medicamento por parte de la dirección del HNSR**

Santa Tecla, 7 de septiembre de 2018

Dr. Yeerles Luis Ángel Ramírez  
Director Hospital Nacional San Rafael

Estimado Dr. Ramírez esperando que sus actividades laborales y personales sean un éxito, en esta ocasión nos dirigimos a usted para solicitar su aprobación para la compra de un lote de 60 ampollas de Sulfato de Morfina (10 mg/mL) de Laboratorios Pail, quienes son los únicos que fabrican dicho fármaco libres de preservantes, el cual se utilizará para la realización del protocolo de investigación: "Efectividad de la analgesia multimodal preventiva usando la vía neuroaxial y sistémica para el manejo de dolor agudo post operatorio en cirugía ortopédica" el cual ha sido aprobado por el comité de ética.

Cabe mencionar que los gastos incurran por el equipo investigador y que la gestión de compra se realizará por medio de la Lic. de Cortez con conocimiento del Dr. Rafael Mejía.

Agradeciendo su colaboración.

Nos despedimos, atentamente

F. 

Sarah Lahud Cuadra

Medico en año Social

F. 

Samuel Alexander Linares Gaviria

Medico en año Social



**Anexo 6. Solicitud de compra de medicamento por parte de farmacia central del HNSR**

Dr. Jose Vicente Coto Ugarte  
Director Nacional de Medicamentos  
Presente

Yo, Anabell Beatriz Mena Alvarado, Química Farmacéutica, Inscrita en la J.V.P.Q.F. con el No. 2974, con domicilio de Mejicanos, Departamento de San Salvador, actuando en calidad de Regente del Hospital Nacional San Rafael situado en Final Cuarta Calle Oriente No. 9-2 Santa Tecla La Libertad.

Con Libro de Control de Medicamento Controlado autorizado bajo el Numero 23 y vigente hasta Febrero 2016 ( Libro Fue Entregado A la Unidad de Estupefaciente 23/08/2016 para su Revision y Autorizacion)

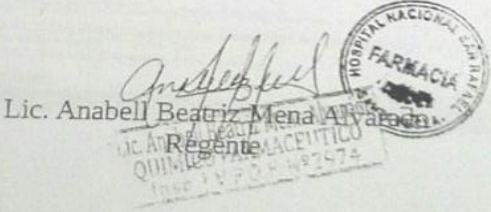
En cumplimiento a lo establecido en el Art. 30 inciso primero del Reglamento de Estupefaciente Psicotropicos y Agregados, solicito el permiso respectivo para recibir en calidad de **COMPRA A LABORATORIO FARMACEUTICO PAILL** el medicamento Controlado, por lo que se extiende carta de Aceptación de acuerdo al siguiente detalle:

**60 (SESENTA) AMPOLLAS DE MORFINA SULFATO PL 10 MG/ML SOLUCION INYECTABLE QUE CONTIENE MORFINA SULFATO 10 MG X 1ML., AMPOLLA DE 1 ML No. de Registro Sanitario F013519022003 CODIGO 01300030**

A las cuales se dara el uso que la ley prescribe.

En la ciudad de Santa Tecla, a los doce de Octubre del año dos mil dieciséis.


Lic. Anabell Beatriz Mena Alvarado  
Regente





## Anexo 7. Solicitud de compra de medicamento en la DNM

44433

 **PAILL**  
LABORATORIOS 8a Avenida Sur y 10a Calle Ote. N 470 San Salvador, El Salvador, C.A. Tel. PBX 2281-0222 Fax: (503) http://www.paill.com e-mail: info@paill.com

**LABORATORIOS PAILL**

Sr. Director  
Dr. José Vicente Coto Ugarte  
Dirección Nacional de Medicamentos

Yo, Miguel Arturo Escobar Contreras, Químico Farmacéutico, inscrito en la Junta de Vigilancia de la Profesión de Química y Farmacia (J.V.P.Q.F.) bajo el número 1020, con NIT # 0614-030466-001-4, con domicilio en San Salvador actuando en calidad de Regente de Laboratorio Farmacéutico Paill, inscrito ante la Dirección Nacional de Medicamentos al número 511, situado en 8a Av. Sur y 10a Calle Ote. No. 470, San Salvador, El Salvador, C.A.

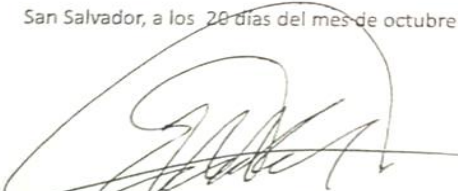
Con libro autorizado bajo el número 166 y vigente hasta 31 de marzo de 2017.


En cumplimiento a lo establecido en el Art.30 inciso primero del Reglamento de Estupefacientes Psicotrópicos y Agregados, Solicito autorización para transferir a Hospital Nacional San Rafael, situado en Final Cuarta Calle Oriente No. 9-2 Santa Tecla La Libertad, la cantidad de: (60) ampollas (Sesenta), del producto: Morfina Sulfato PL 10mg/mL Solución Inyectable (Morfina Sulfato), con Número de Registro Sanitario: F013519022003, que contiene: Morfina Sulfato 10.0 mg, en concentración de 10mg/mL, forma farmacéutica: Solución Inyectable y presentación comercial: Ampolla por 1mL, al cual se le dará el uso que la ley prescribe.

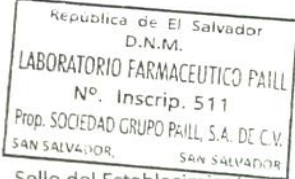
Anexo carta de aceptación de dicha transferencia por parte del **Hospital Nacional San Rafael**.

Autorizo al Sr. Julio Ernesto Zacarias Reinado con DUI No. 00154715-2, Sr. Jaime Antonio Baires con DUI N°. 04045282-3, Licda. Laura Estefanía Fuentes Zaldaña con DUI N° 02581750-3 y Sr. José Paulino Orellana García con DUI No. 01406133-5, para que puedan presentar y retirar documentos relacionados con esta solicitud.

San Salvador, a los 20 días del mes de octubre de 2016.

  
Licenciado Miguel Arturo Escobar Contreras  
Regente

  
Lic. MIGUEL ARTURO ESCOBAR CONTRERAS  
QUÍMICO FARMACÉUTICO  
Insc. J.V.P.Q.F. N° 1020

  
República de El Salvador  
D.N.M.  
LABORATORIO FARMACÉUTICO PAILL  
N°. Inscip. 511  
Prop. SOCIEDAD GRUPO PAILL, S.A. DE C.V.  
SAN SALVADOR, SAN SALVADOR

Sello del Establecimiento  
Autorizado por la D.N.M.

---

**Primer Laboratorio Salvadoreño Certificado por ISO 9001:2000**

---

**Es Calidad, Es Tecnología, Es Paill...**

# Anexo 8. Factura de compra de morfina con firma de recepción del medicamento



**GRUPO PAILL S.A. de C.V**  
VENTA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y MEDICINALES  
8a. Av. Sury 10a. Calle Oto. # 470. San Salvador, El Salvador C.A. PEX (503) 2281-0222 Fax (503) 2281-0565  
http://www.pail.com e-mail: info@pail.com Tel.227-PAILL(2277-2453)

DOCUMENTO ÚNICO  
No: **FCF 48321**  
Registro 127707-0 N.I.T. 0614-151200-105-4  
AUTORIZACION DE IMPRENTA N° 1006 D.G.I.I

---

Cliente: TESORERIA DEL HOSPITAL NACIONAL SAN RAFAEL  
RazonSocial: HOSPITAL NACIONAL SAN RAFAEL  
Direccion: SANTA TECLA

Municipio: SANTA TECLA Estado: La Libertad Pais: El Salvador

NCR NUMERO: GIRO VENDEDOR LIBRE GESTION PUBLICA 2 DICTADO POR LIBRE GESTION PUBLICA 2 ZONA C02 CONDICIONES DE PAGO C.O.D.

TRANSPORTE: PERSONAL NOTAS \*PERMISO No. 8002, LLEVARA PEDIDO EVELYN DE RECINOS MAÑANA A LAS 9:00 A.M. (PM9P)

Lugar y Fecha: 26/10/2016 01:27 p.m.

NIT: 0511-010222-001-3

CODIGO CLIENTE: E2046

HECHO POR: kjar2

---

Código	Cantidad	Descripción	P/Unitario US\$	Ventas No Sujetas	Ventas Exentas	Ventas Gravadas US\$
103130	60.00	UNI NOMBRE DEL PRODUCTO: MORFINA SULFATO 10mg/mL PL SOLUCION INYECTABLE PRESENTACION: AMPOLLA AMBAR X 1ML MÁRCA: PAILL ORIGEN: EL SALVADOR REGISTRO SANITARIO: PD13519022003 LOTE: E042A16 VENCE: 01/2019 PERMISO DE AUTORIZACION No. 8002	3.25	0.00	0.00	195.00

Gravada	\$	195.00
Descuento1	\$	0.00
Descuento2	\$	0.00
Descuento3	\$	0.00
SubTotal	\$	195.00
Pers/Ret 1%	\$	-1.7
IVA	\$	0.0
<b>Total</b>	<b>\$</b>	<b>193.3</b>

\* La Mercadería viajara por cuenta y Riesgo del Comprador  
\* No se despacharan pedidos a clientes que no hayan cancelado su saldo vencido.  
\* La devolución de producto por vencer deberá ser hecha en le mes de su vencimiento, su empaque en perfecto estado, porque de lo contrario no se efectuara el cambio.

---

Nombre: \_\_\_\_\_ NIT & DUT: \_\_\_\_\_ Firma Entregado: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_ NIT & DUT: \_\_\_\_\_ Firma RECIBIDO: \_\_\_\_\_

D. Referencia: \_\_\_\_\_

SECUENCIA ORIGINAL DUPLICADO TRIPLICADO CUADRUPLICADO

CCE/ND/ND CLIENTE C. TRIBUTARIO CLIENTE CONTABILIDAD

FACTURA C. TRIBUTARIO CLIENTE CREDITOS

FACTURA EX CLIENTE TRIBUTARIO CLIENTE CONTABILIDAD

---

ESTADO DE CUENTAS A MAS DE 30 DIAS

FACTURA	FECHA	VENCE	TOTAL	ABONADO	SALDO	DIAS

EMITIR CHEQUE A NOMBRE DE GRUPO PAILL, S.A DE CV

**DUPLICADO**

SERIE: 16SD000U 00468



Firma de recepción:

Claudio S. Perry

Sandoval Cortez

07/10/16.

11:30am.

GRUPO PAILL, S.A. de C.V

Departamento de Libre Ges

Tel. 2231-1581 - 2231-1582

San Salvador, El Salvador.



# Anexo 10. Respaldo químico físico del almidón



Product Information

## Cargill Gel 03420

### DESCRIPTION

Native common corn starch

### RAW MATERIAL

Corn (Maize)

### PRODUCT LABEL

Package labelling Maize starch  
 Package labelling US Corn Starch  
 Ingredients US [Listed in Descending Order] 100% (ds) Corn starch

### PRODUCT CLASSIFICATION

EC No 2326796  
 CAS No 9005-25-8

Country of Origin  
 USA

### SPECIFICATIONS

#### Chemical/physical specifications

Parameter		Unit	Min	Typical	Max	Text
Moisture	- 12	%			12	✓
pH slurry	20g + 100 ml 4.5		4.5		5.5	
Sulphur dioxide	-	mg/kg			9.9	
Visc:Neutr RVA	9%ds,peak	mPa.s	2200		3000	

#### Microbiological specifications

Parameter		Unit	Min	Typical	Max	Text
Total plate count	/g				10000	
Yeasts	/g				500	
Moulds	/g				500	
Coliforms	/g				100	

#### Typical product data

Parameter		Unit	Typically
Granulometry	> 150 µm (US 100#)	%	5 Maximum

# Anexo 11. Cronograma

## III. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Mes del año	1				2				3				4				5				6				7				8				9				10				11				12				1																																											
Semana del año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	1	2	3	4																																								
Realización de protocolo	█																																																																																											
Solicitud de permisos	█												█																																																																															
Presentación de protocolo en congreso	█																				█																																																																							
Aprobación de protocolo	█																				█																																																																							
Compra de medicamento	█																																█																																																											
Recolección de datos	█																																				█																																																							
Tabulación y análisis de datos	█																																								█																																																			
Elaboración de informe final	█																																												█																																															
Entrega de documento final	█																																												█																																															
presentación de Tesis	█																																												█																																															

## Anexo 12. Presupuesto

Concepto	Unidad	Cantidad	Costo/Unidad	Costo Total
Papel bond tamaño carta	500 (Resma)	3	\$4.50	\$13.50
Papel bond tamaño carta a color	200	1	\$5.00	\$5.00
Folders manila	100	1	\$10.00	\$10.00
Caja de lapiceros	1	2	\$2.00	\$2.00
Caja de lápices	1	2	\$2.00	\$4.00
Impresiones ByN	1	200	\$0.15	\$30.00
Impresiones a color	1	50	\$0.25	\$12.50
fotocopias	1	500	\$0.03	\$15.00
Impresión de escalas vinil	10	4	\$4.00	\$40.00
Anillado	1	4	\$2.00	\$8.00
Refrigerio de capacitaciones	1	40	\$1.50	\$60.00
Grapas	500 (caja)	1	\$4.50	\$4.50
Morfina	1	50	\$2.65	\$132.50
Pregabalina	1	30	\$1.60	\$48.00
Placebo	1	60	\$0.50	\$30.00
Gasolina	1	90	\$2.75	\$247.50
Inscripción a congreso	2	2	\$50	\$100.00
<b>TOTAL</b>				<b>\$762.50</b>