



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán

Diferencia del Consumo de Opiode entre dos Esquemas de Analgesia  
Multimodal para pacientes Postoperadas de Histerectomía Total Abdominal.

TESIS

Para obtener el Título en la Especialidad de

ANESTESIOLOGÍA

Presentado por Dra. Yolitzi Guadalupe Herrera Rodríguez.

Tutor: Dra. Lisette Castro Garcés.

Adscrita al Departamento de Anestesiología del INCMNSZ.

Tutor: Dra. Ana Lilia Garduño López.

Adscrita al Departamento de Anestesiología del INCMNSZ.

Profesor Adjunto UNAM de la Especialidad de Anestesiología del INCMNSZ.

Ciudad de México, 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Sergio Ponce De León Rosales  
Dirección de Enseñanza

Dr. Víctor Manuel Acosta Nava  
Jefatura del Departamento de Anestesiología

Dra. Lisette Castro Garcés  
Tutor. Adscrita al Departamento de Anestesiología del  
INSMNSZ

Dra. Ana Lilia Garduño López  
Adscrita al Departamento de Anestesiología del INCMNSZ.  
Profesor UNAM Adjunto de la Especialidad de Anestesiología  
del INCMNSZ.

Dra. Yolitzi Guadalupe Herrera Rodríguez  
Alumna de tercer año de la Especialidad de Anestesiología  
del INCMNSZ

# Índice

Portada -----	1
Índice -----	3
Marco teórico -----	4
Planteamiento del problema -----	15
Justificación -----	17
Hipótesis -----	19
Objetivos -----	20
Metodología -----	21
Resultados -----	26
Discusión -----	33
Conclusiones -----	44
Anexo 1 -----	47
Anexo 2 -----	60
Bibliografía -----	62

## MARCO TEORICO:

El dolor es definido por la Asociación Internacional para Estudio del Dolor (IASP) como “una experiencia sensorial y emocional no placentera que se asocia a un daño tisular real, potencial o descrito en término de dicho daño” y que puede acompañarse de alteraciones autonómicas y/o conductuales. (1,2) Es una respuesta normal a la lesión tisular o a la enfermedad y tiene una importante función biológica ya que representa una respuesta adaptativa que promueve la recuperación por limitación de conductas que pudieran incurrir en promover el daño tisular. Etiológicamente, puede ser clasificado como neuropático, nociceptivo y mixto.

En el contexto del dolor agudo postoperatorio, la causa y el tiempo de la lesión física son conocidos, y debido a que la condición es autolimitada, requiere sólo de cuidados por un breve periodo de tiempo; sin embargo, si la respuesta no es adecuadamente suprimida las funciones a nivel cardiaco, pulmonar, neuroendocrino e inmunológico se ven comprometidas. (17,18, 19).

El pobre manejo del dolor agudo postoperatorio puede llevar al desarrollo de Dolor Postquirúrgico Persistente, con una estimación actual mundial entre el 10% al 50% en los pacientes después de varios procedimientos quirúrgicos comunes, entre ellos la Histerectomía Total Abdominal (HTA), reportando que un 2% al 13% aún experimentan dolor a los dos años después de la operación. (14,15)

Dependiendo del tipo de cirugía que se realiza, idealmente se debe instaurar una analgesia de calidad, así como evaluar la efectividad de la misma de forma continua durante el postoperatorio, a través de instrumentos validados como por ejemplo, las Escalas Unidimensionales de tipo Cuantitativo

como la Escala Visual Analógica (EVA), Escala Numérica Verbal, (ENV) y la Escala Descriptiva Verbal (EDV). Por otro lado, la Escala Cualitativa que evalúa al dolor como Leve (0-3), Moderado (4-7), Severo (8-10); la Escala Categórica refiere el

resultado como Nada (0), Poco (4), Bastante (6), Mucho (10). Finalmente, las Escalas Multidimensionales que se aplican en los pacientes que pierden la capacidad de comunicación (como el paciente crítico con imposibilidad de comunicarse o con impedimento cognitivo como en demencia, delirio), donde se evalúan indicadores fisiológicos y datos de comportamiento ó “conductuales” que se refiere a las acciones que realiza la persona para comunicar (voluntaria o involuntariamente) su dolor a otros. Diversos estudios han reportado una correlación moderada entre la EVA y la observación de los rasgos faciales a medida que el dolor aumenta. Se han descrito diferentes escalas conductuales diseñadas expresamente para la evaluación del dolor de acuerdo a las características particulares de los pacientes. (11, 12, 13).

El dolor después de una Histerectomía Total Abdominal (HTA) se caracteriza por presentar el componente somático y visceral (2). El dolor visceral contribuye en gran medida en el postoperatorio (14, 15) a través de los receptores mecánicos y sensitivos activados por inflamación, isquemia y oclusión, que al presentar una divergencia viscerosomática extensa a nivel medular, generan respuestas autonómicas, de sensibilización a los tejidos somáticos y respuestas de tipo afectivo (depresión, ansiedad, estrés) (16,19). Las zonas cerebrales involucradas en la percepción del dolor visceral están influidas por el género: las mujeres tienden a referir más dolor, a experimentar dolor recurrente, de tipo severo y carácter prolongado (20,21, 51). Se sabe que existe una mayor inhibición del dolor en la fase hiperestrogénica (ovulatoria) (15); sin embargo, en la postmenopausia existe una depleción de estrógenos endógenos, lo que ha sido un factor a considerar para estados de hiperalgesia. Existe una relación indirecta entre la intensidad del dolor y la edad (15,20). Además, hay que considerar que la herencia influye entre un 30 a 60% en la variabilidad en la respuesta al tratamiento del dolor. (9) El dolor visceral difiere neurofisiológicamente del dolor somático; sin embargo, no contamos hasta la fecha con terapias específicas para el mismo, por lo que su tratamiento es igual al dolor de tipo somático. (16).

Actualmente el Manejo del Dolor Agudo Postquirúrgico ha sido un reto médico importante a nivel mundial; el alivio del dolor y su mejora en la analgesia perioperatoria no solo es deseable por cuestiones humanitarias, sino también para disminuir la morbilidad y mortalidad postoperatoria generadas por complicaciones de presentación frecuente como neumonía, trombosis venosa profunda, infección, retraso en la cicatrización, desarrollo de dolor crónico y depresión. Es también una de las tres causas más comunes de retrasos en los egresos hospitalarios en la cirugía ambulatoria; además de asociarse con un significativo impacto en la calidad de vida de la persona (sufrimiento, incapacidad, discapacidad) social, familiar y laboral, además de los incrementos significativos en el uso de la asistencia médica, consumo de medicamentos y saturación en los servicios de Sistemas de Salud Pública. (55)

Es recomendable que en todos los pacientes con dolor agudo postoperatorio se puedan realizar estrategias de prevención efectivas, además de diagnósticos precisos con la implementación pronta y efectiva de medidas de analgesia para aliviar el dolor.

La optimización del tratamiento combinando un fármaco de la familia de los Opioides (débiles/fuertes) con un fármaco No-Opioide con o sin Anestesia Regional o Neuroaxial, habilita la posibilidad de que el dolor puede ser atacado en diferentes puntos en la vía del dolor que involucran los procesos de transducción, conducción, transmisión, modulación y percepción, generando lo que actualmente se ha denominado "Analgesia Sinergista". Actualmente existen modalidades analgésicas para situaciones clínicas postquirúrgicas específicas (Analgesia por Procedimiento Específico), ya que el dolor no se presenta de la misma forma ni con las mismas características en la población postquirúrgica.

La analgesia multimodal, es la base de manejo actual para mejorar la calidad de la analgesia y reducir la incidencia de efectos indeseables en comparación con el uso aislado de cada técnica ó medicamento (técnica Unimodal). (22) Por vía sistémica, la analgesia multimodal suele asociar un opiáceo y un fármaco de otra clase

(AINE/COX-2) y paracetamol de forma rutinaria, además de considerar el uso de los de otros grupos farmacológicos en situaciones específicas como lidocaína en infusión intravenosa, antagonistas de los receptores NMDA (ketamina), agonistas alfa dos adrenérgicos (clonidina/dexmedetomidina), anticonvulsivos bloqueadores de los canales de calcio ligando alfa-2-delta (gabapentinoides), antidepresivos de familia de los tricíclicos (imipramina) y antidepresivos Inhibidores de la Recaptura de serotonina y Noradrenalina (venlafaxina, duloxetina) así como sulfato de magnesio.

Por vía oral, hay muchas sustancias utilizables y existen asociaciones de analgésico no opiáceo con opiáceo que resultan útiles en el dolor de intensidad leve a moderada y se consideran como opciones terapéuticas en el tratamiento de rotación de fármacos opioides más potentes a medicación más débil. La coprescripción de dos analgésicos no opiáceos es posible y frecuente, sobre todo de paracetamol y un AINE, e incluso puede integrarse una triterapéutica analgésica cuando se añade un opiáceo. (23, 24).

Las mejoras en la comprensión del mecanismo del dolor han dado lugar a la administración de analgésicos antes de la exposición a los estímulos evocadores del dolor quirúrgico para prevenir la sensibilización central y periférica y la subsecuente amplificación de la respuesta al dolor en el periodo postoperatorio. La calidad de la analgesia tiene un interés especial sobre todo en el dolor de tipo dinámico, ya que se ha caracterizado por ser más difícil de controlar y se asocia frecuentemente con un mayor consumo de medicación opioide para su adecuado control. (25, 26)

Dentro de la medicación analgésica no-opioide con gran evidencia científica que recomiendan su uso en el perioperatorio encontramos al paracetamol, considerado como indispensable en la terapia analgésica multimodal actual por su amplia ventana terapéutica además de su efecto ahorrador de consumo en la medicación opioide a través de su mecanismo de acción central a nivel del asta posterior de la médula espinal, las vías descendentes serotoninérgicas y la acción inhibitoria de



las ciclooxigenasas 3 (COX-3). <sup>(6)</sup> <sup>(25)</sup> Por sus características, se puede recomendar como analgésico único en dolores de intensidad leve a moderada, así como su asociación con AINES, opiáceos ó técnicas de analgesia regional ó neuroaxial en el dolor moderado a severo. Se ha reportado que su eficacia incrementa cuando se administra intravenosamente 30 a 60 minutos antes de terminar el evento quirúrgico a dosis de 1 g (15 mg/kg) cada 8 horas con dosis máxima recomendada 60 mg/kg/día, y en una dosis de choque con administración de 2gr.

Los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE) pueden utilizarse como medicamentos únicos o asociados a paracetamol (reducen consumo opioide hasta un 30%), a opiáceos o a los bloqueos locorreregionales y/ó neuroaxiales. Este grupo produce ciertos efectos adversos que se traducen en una alteración de la mucosa gástrica, una disminución de la agregación plaquetaria y una reducción del filtrado glomerular; por lo anterior las contraindicaciones para su uso y administración corresponden a aquellos con antecedentes de úlcera gastroduodenal, hemorragia digestiva, insuficiencia renal, hipovolemia, cirrosis hepática, infecciones graves y trastornos hemorrágicos. El efecto de ahorro de opiáceos de los AINES, es constante cualquiera que sea el tipo de cirugía, y éste varía entre el 25 y el 50%.

Por otro lado, la familia farmacológica correspondiente a los Inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), tienen la misma eficacia analgésica que los AINE tradicionales no selectivos; sin embargo, actualmente no forman parte de las recomendaciones de las sociedades de expertos en analgesia postoperatoria, debido a que se ha relacionado su uso con una mayor incidencia de complicaciones vasculares que afectan a las circulaciones coronaria y cerebral en poblaciones de riesgo, principalmente aquellos pacientes mayores de 70 años y con enfermedades como Diabetes Mellitus (DM), Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), Dislipidemia, Enfermedad Vascular Cerebral y coronaria. <sup>(25, 26)</sup>

La lidocaína intravenosa en infusión durante el perioperatorio ha mostrado reducir el dolor y el consumo de medicación opioide después de la cirugía abdominal,

además se asocia a disminución en la incidencia de la náusea y vómito con una reducción en el tiempo de duración del íleo postquirúrgico.

Así mismo, la ketamina es un fármaco recomendado para reducción de dolor postquirúrgico inmediato ya que bloquea de la hiperexcitabilidad y sensibilización central (encefálica y de asta posterior medular) generadoras de la percepción de hiperalgesia; además, es de ayuda en pacientes tolerantes a fármacos opioides.

La administración preoperatoria de los Gabapentinoides (análogos del ácido-gama-aminobutírico) cuyo sitio de acción se encuentra en la subunidad  $\alpha 2-\delta$  de los canales presinápticos de calcio controlados por voltaje y cuya acción es la inhibición y disminución de la excitabilidad postsináptica al reducir la liberación de los transmisores excitadores. Estos medicamentos proporcionan características antiepilépticas, ansiolíticas y analgésicas modulando la neurotransmisión. Su administración como premedicación 1 a 2 horas antes de la cirugía (gabapentina/pregabalina) reducen el dolor postoperatorio, el consumo opioide y con ello la incidencia de efectos adversos relacionados como vómito, prurito, y retención urinaria a expensas de un incremento en la sedación y diplopía.

El uso perioperatorio de los alfa-2-agonistas reduce la intensidad del dolor postoperatorio, el consumo de opioides y la náusea sin prolongar los tiempos de recuperación; sin embargo, la frecuencia y la severidad de los eventos adversos como la bradicardia e hipotensión algunas veces limitan la utilidad clínica, sobre todo en pacientes ambulatorios.

Se ha reportado que el uso de Dexametasona durante el perioperatorio reduce el dolor postoperatorio, el requerimiento de opioides, disminuye la incidencia de náusea y vómito, mejora la sensación de fatiga y la calidad de la recuperación.

Los medicamentos analgésicos Opioides habitualmente empleados incluyen los agonistas puros como morfina (gold estándar), codeína, hidromorfina, metadona, alfentanil, sufentanil, fentanil, tramadol; así mismo, dentro de los opioides agonistas parciales/antagonistas podemos mencionar a la buprenorfina, nalbufina,

pentazocina. La ruta de administración puede ser intravenosa, intramuscular, subcutánea, peridural ó subaracnoidea. El uso de opioides es siempre suplementario a otras técnicas analgésicas regionales. Una de las principales desventajas de este grupo es la ventana terapéutica estrecha con el riesgo de presentar eventos adversos como náusea, vómito, somnolencia, prurito ó depresión respiratoria. En pacientes con terapia opioide crónica que han generado tolerancia al manejo opioide y donde el dolor es más complejo, se recomienda la administración de Gabapentinoides, que ha demostrado tener un efecto analgésico preemptive limitando la incidencia síndrome de dolor postoperatorio crónico.

Hasta la fecha, morfina sigue siendo el fármaco “más estudiado y de referencia” en la analgesia postoperatoria debido a su escaso costo y a que no existe contraindicación para su empleo en el dolor moderado a Intenso de acuerdo a las guías de dolor agudo y a la escalera analgésica de la OMS, refiriendo un ajuste en las dosis en población Geriátrica, pacientes con Insuficiencia Renal y Disfunción Hepática. (11,12,14,25, 26).

La intensidad y la latencia de la analgesia morfinica son proporcionales a la dosis administrada, si se administra de forma endovenosa se logra una analgesia constante, los parámetros recomendados de aplicación son cada 4 a 6 horas con titulación de 1-4 mg cada 5-7 minutos hasta lograr la analgesia deseada (ENA <4). Las dosis equianalgésicas de 10 mg de morfina intravenosa con otros medicamentos opioides corresponde a 300mcg de buprenorfina, 150mcg fentanil, 10 mg nalbufina, 100mg tradol. (11,12,14,25, 26). Se ha demostrado que en procedimientos que provocan dolor postoperatorio severo, la morfina intratecal (administración subaracnoidea) reduce el consumo opioide en el postoperatorio inmediato. (25, 26).

Tramadol tiene dos mecanismos de acción: es un agonista débil del receptor mu (opioide débil, y por ello no genera depresión respiratoria) además de modular el dolor a nivel medular a través de su acción en las vías monoaminérgicas descendentes, serotoninérgicas y noradrenérgicas<sup>(15, 21)</sup>. El tramadol no tiene ningún

efecto analgésico en los pacientes con deficiencia enzimática constitucional de CYP2D6 (ausencia de M1: metabolito analgésico). Sus metabolitos se eliminan por vía renal y la dosis administrada debe reducirse al 50% en caso de insuficiencia hepática o renal. (18). La dosis por vía intravenosa es de 1-1,5 mg/kg (50 a 100 mg) que se repiten cada 6 horas sin sobrepasar los 400 mg en 24 horas, su eficacia analgésica máxima se alcanza tras 45-60 minutos de su aplicación. (8,25) La náusea y el vómito afectan alrededor del 30% de los pacientes, la incidencia e intensidad son menores cuando se administra en perfusión de corta duración (15-20 minutos). Los setrones no previenen ni tratan los efectos eméticos de tramadol y pueden reducir su eficacia analgésica por competición en los receptores serotoninérgicos (5HT3). (18).

La anestesia regional juega un rol importante en la cirugía abdominal para el control del dolor en el postoperatorio y cuyas técnicas recomendadas son:

- Técnicas Neuroaxiales: Epidural/Espinal.
- Técnicas Regionales: Bloqueo del Transverso del Abdomen (TAP).
- Técnicas de Infiltración de Herida Quirúrgica.

La administración de analgesia epidural en infusión continua de un anestésico local (bupivacaína 0.125%-0.25%, ropivacaína 0.1%-0.2%, generan bloqueo diferencial sensitivo-motor) asociado a dosis bajas de un opiáceo de acción corta o media (fentanil/sufentanil, tienen menor difusión cefálica y acción metámerica) es una de las mejores combinaciones de analgesia multimodal, ya que mejora la calidad de la analgesia y permite reducir las dosis de ambos fármacos. (25, 26,28) La duración media de la analgesia tras una única inyección de fentanilo es de 4 a 6 horas, se recomienda administrar de 50 a 80 µg/hora. (27) La dosis recomendada para sufentanil es de 4-8 µg/hora (no administrar dosis >30 µg), su latencia es de 15 minutos y la duración media de acción es de 4 a 6 horas. Se ha propuesto el uso de buprenorfina en las dosis que se emplean por vía general (0,15-0,3 mg); sin embargo, no produce ningún beneficio analgésico adicional y la dificultad o la falta

de antagonismo por naloxona en caso de depresión respiratoria aconsejan el abandono de esta indicación. (27). El uso de la analgesia epidural se ha recomendado en poblaciones de riesgo con problemas respiratorios [Enfermedad Pulmonar Obstructiva/Restrictiva, Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAHOS)], Cardiopatía Isquémica/ Arritmias cardíacas y posibles complicaciones tromboembólicas. (23, 24). Un obstáculo importante para el uso de la analgesia epidural es la necesidad de vigilancia estrecha, conocimiento amplio de sus posibles efectos adversos y personal entrenado para el uso y manejo de la misma.

La aplicación del bloqueo subaracnoideo con la administración de opioides hidrofílicos (morfina 100-300mcg) tiene un efecto analgésico significativo hasta por 33 horas con reducción en el consumo de rescate opioide (hasta 30% en las primeras 24 horas) además de mejorar las puntuaciones de dolor en reposo, con los tos y durante la movilización (18,25,26). Se admite que la morfina es el fármaco que posee la mejor relación eficacia/efectos adversos ya que la analgesia obtenida no es metamérica debido a la difusión cefálica tras su paso al líquido cefalorraquídeo con acción espinal y centros encefálicos superiores, por lo que la aplicación del medicamento puede ser a nivel lumbar, teniendo efecto analgésico en sitios distantes del sitio de aplicación y del nivel ó sitio de abordaje quirúrgico. (18, 19). Los efectos adversos más comúnmente reportados son náuseas, vómitos, prurito, retención urinaria, somnolencia y depresión respiratoria tardía. (27).

El análisis de las recomendaciones actuales realizadas por las Guías Internacionales que han evaluado la evidencia científica disponible internacional, tomando en cuenta la práctica clínica aceptada facilitando la toma de decisiones clínicas para el manejo de dolor Agudo con la difusión de la información actualizada incluyen:

- International Association for the Study Pain: IASP.
- The American Society of Anesthesiologists: ASA.
- The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine: ASRA.
- American Pain Society: APS.

- European Pain Federation: EFIC.
- Royal College of Anaesthetists
- Australian and New Zealand College of Anaesthetist: ANZCA.
- Procedure Specific Postoperative Pain Management: PROSPECT.

Coinciden en las siguientes recomendaciones para la analgesia en Histerectomía Total Abdominal (HTA):

- Administración de técnicas Neuroaxiales (epidural/subaracnoidea) para el procedimiento anestésico-quirúrgico, con aplicación de opioides intratecales.
- Administración de analgesia epidural postoperatoria continua con anestésico local más opioide fuerte en pacientes de alto riesgo ya que disminuye la incidencia de íleo y mejora la función pulmonar.
- La infiltración intraoperatoria de la herida.
- Aplicación de Bloqueos Regionales (Transverso del Abdomen)
- La analgesia intraperitoneal no se recomienda en base a su falta de beneficio en la reducción de las puntuaciones de dolor.
- Suplementación Analgésica con opioides Intravenosos a través de Bombas de Analgesia Controlada por el Paciente (PCA), ya que las técnicas regionales no son suficientes.
- Administración de AINE/COX-2 y paracetamol rutinario (efecto ahorrador opioide).
- Implementar medicación que pueda prevenir o modular los estados de hiperalgesia en situaciones clínicas específicas: lidocaína, ketamina, gabapentinoides, sulfato de Magnesio.

En base a lo anterior, decidimos hacer un protocolo de manejo analgésico postoperatorio con dos técnicas de analgesia multimodal, en base a las recomendaciones de medicina basada en la evidencia para nuestra población, que

permita mejorar el cuidado médico perioperatorio aprovechando los recursos materiales y humanos de la institución, y determinando la efectividad de cada técnica, ya que se ha reportado que 7 de cada 10 pacientes refieren dolor Moderado a Severo en las primeras 24 horas, además de que menos del 50% de los pacientes reporta adecuado alivio del dolor. (30.32)

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El adecuado tratamiento del Dolor Agudo Postoperatorio en las pacientes a las que se les realiza Histerectomía Total Abdominal forma parte integral del manejo y cuidados médicos-quirúrgicos intrahospitalarios que se deben de otorgar durante el perioperatorio.

Considerando que el dolor postoperatorio no controlado en este grupo quirúrgico se ha vinculado con el desarrollo de Dolor Crónico Persistente, es importante realizar aplicación de intervenciones terapéuticas con evidencia científica que mejoren las condiciones clínicas de las pacientes con un mínimo de efectos secundarios.

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubiran” las pacientes postoperadas de Histerectomía Total Abdominal actualmente no cuentan con una estandarización en el Manejo de Dolor Agudo, lo que ha generado evoluciones no favorables en las primeras 48 horas del postoperatorio, con referencias de dolor descontrolado (registros de dolor moderado a severo), presencia de múltiples efectos adversos relacionado al mal uso de los fármacos de la familia de los opioides (principalmente náusea, vómito, somnolencia, ileo) con dosis, intervalos y velocidades de administración incorrectos; así como también asociación de dos fármacos de la familia de los AINES en dosis e intervalos de administración incorrectos; además de realizar la disminución en la velocidad de infusión analgésica peridural ó suspensión inapropiada de la misma.

Es por ello que necesitamos plantear las pautas de manejo para el personal a cargo de las mismas que no son expertos en el manejo del dolor (Médicos Residentes/ Personal de Enfermería/ Médicos Ginecólogos), con guías y algoritmos que les permitan resolver el problema sin comprometer el bienestar de las pacientes.

Sommer y colaboradores, realizaron una evaluación de 1490 pacientes postquirúrgicos tres veces al día usando la Escala Visual Análoga (EVA), donde se reportó dolor moderado a severo en el 41% de los pacientes en el día 0, 30% el día



1, 19% el día 2, 16% el día 3 y 14% el día 4. Así mismo, también reportó que hubo una alta prevalencia de dolor moderado a severo en los pacientes a quienes se les habían realizado procedimientos quirúrgicos de tipo abdominal en un rango de 30-55% el día 0 y 1. (69) El primer reporte generado del registro del Proyecto Internacional Pain Out, cuyo objetivo es hacer una evaluación y diagnóstico situacional del Manejo de Dolor Agudo Postoperatorio a través de un cuestionario, reportó que más 70% de los pacientes reportaron dolor moderado y 48% dolor severo, además el 23% reportó dolor severo >50% del tiempo intrahospitalario. Por otro lado, Gan TJ y colaboradores en el Reino Unido, encontraron que hasta un 75% de los pacientes reportaron dolor moderado, severo ó extremo y el 84% de los pacientes durante su alta hospitalaria refirieron tener algún tipo de dolor sin seguimiento médico. (50,51)

A pesar de numerosas guías de sobre el manejo de Dolor Agudo, de los beneficios demostrados sobre la iniciativa de “Hospitales Libres de Dolor” y de la disponibilidad de nuevas técnicas de tratamiento y fármacos analgésicos, el tratamiento sigue siendo subóptimo, reportándose gran insatisfacción de los pacientes. (55,61).

La implementación de los servicios de Dolor Agudo Postoperatorio permite mejorar el control del dolor, mejorar la efectividad de la terapia analgésica, implementar y ejecutar los protocolos de manejo intrahospitalario estandarizado que permitan disminuir la morbilidad de los pacientes (por el mal uso y/o uso irracional de las terapéuticas) y con ello los costos hospitalarios.

Por ello, decidimos hacer una evaluación de dos Técnicas de Analgesia Multimodal recomendadas por la literatura Internacional, para ver cuál de ellas es la que podemos aplicar en nuestra población, que cubra las expectativas de optimización en el manejo de dolor sin presencia de eventos adversos y que sea aplicable a todas las pacientes sin poner en riesgo la seguridad de las mismas, ya que en una evaluación previa realizada a este grupo postquirúrgico en nuestra institución, encontramos que los resultados no son diferentes a los reportados por la literatura internacional.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencia en el consumo de opioides en el postoperatorio inmediato (tramadol) entre dos esquemas de Analgesia Multimodal basado en aplicación de Morfina subaracnoidea versus fentanil subaracnoideo?

¿Cuáles son los efectos adversos más frecuentes relacionado a las terapias de rescate analgésico de opioides débiles (tramadol)?

¿Cuál de los dos esquemas de analgesia multimodal presentó mejor control Dolor Agudo Postopertorio en reposo y en movimiento?

## JUSTIFICACIÓN.

Realizar una evaluación de dos esquemas de analgesia multimodal con aplicación de medicación opioide neuraxial en las pacientes postoperadas de Histerectomía Total Abdominal, con la finalidad de determinar cuál de ellas es la que presenta mejor control de dolor con un menor consumo de medicación de analgesia opioide de rescate, limitando el desarrollo de eventos adversos; y en base a éstos resultados poder generar el protocolo Institucional para el manejo de Dolor Agudo Postoperatorio Procedimiento Específico en base a la evidencia internacional en nuestro grupo poblacional, que pueda ser aplicado por todo el personal médico y de enfermería que no son expertos en el manejo del dolor.

## HIPÓTESIS.

La administración de un esquema analgésico multimodal basado en una dosis única de opioide subaracnoideo ( morfina intratecal 150mcg) acompañada de una analgesia multimodal con paracetamol y ketorolaco horario asociado a una infusión por catéter epidural con bupivacaína al 0.125% disminuirá en 34% el consumo de opioide débil (tramadol) comparado con el esquema analgésico convencional (fentanil intratecal 25mcg) acompañado de paracetamol y ketorolaco horario con infusión de bupivacaina al 0.125%+fentanil 2 mcg/ml por catéter peridural, cuya finalidad en ambos esquemas es lograr el control dolor (EVA <3).

## OBJETIVOS.

### Objetivo primario:

Comparar el consumo de tramadol a las 24 horas del postquirúrgico para mantener un ENA <30mm entre pacientes postoperadas de Histerectomía Total Abdominal con el esquema analgésico multimodal con aplicación de Morfina subaracnoidea asociada a una analgesia multimodal (medicación sistémica y neuraxial) versus el esquema de fentanil subaracnoideo asociada a una analgesia multimodal (medicación sistémica y neuroaxial).

### Objetivos secundarios:

- Comparar la incidencia de efectos adversos como náusea y vómito postoperatorio, cefalea, prurito, depresión respiratoria, sedación, bloqueo sensitivo y/o motor de extremidades inferiores.
- Determinar el ENA entre ambos grupos de paciente en las primeras 24 horas y al egreso hospitalario.
- Medir y comparar la satisfacción de las pacientes asignadas a cada grupo a través de una encuesta al momento de su egreso.

## METODOLOGÍA

*Diseño* general: Ensayo clínico

*Temporalidad:* prospectivo.

Previa aprobación por el comité de ética del INCMNSZ, se otorgó un consentimiento informado a cada paciente, y asegurándose de la comprensión total, se aplicó el esquema analgésico por aleatorización, y posteriormente se plasmaron los resultados de la intervención y del seguimiento en la hoja de resultados. (**Anexo 1 y 2**)

*Tamaño de la muestra:* Se empleó una fórmula para calcular diferencia de medias en dos grupos, con poder de 0.9 y alfa de 0.05, basado en el trabajo de Nuri-Deniz (Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17: 834 – 838), en el que se reporta el consumo de opioide a las 24 horas entre dos grupos de intervención (con/sin morfina intratecal para cirugía abdominal), obteniendo 45 pacientes por grupo. Asumiendo un total de pérdidas del 10%, se calculó un total de 50 individuos por grupo de intervención. La fórmula es la siguiente:

- En donde:

$$Z_{\alpha}=1.96$$

$$Z_{\beta}=-1.64$$

$$DE=1111.2 \text{ mg}$$

$$\mu_1=258 \text{ mg}$$

$$\mu_2=172 \text{ mg}$$

$$n = 2 \left[ \frac{(Z_{\alpha} - Z_{\beta}) DE}{\mu_1 - \mu_2} \right]^2$$

*Aleatorización:* Los pacientes serán aleatorizados en sobres cerrados por un investigador independiente que no intervenga en la maniobra ni recolección de datos.

*Estudio doble ciego:* Tanto las pacientes como el investigador asignado a la recolección de datos desconocerán el esquema al que han sido asignados. Solamente quien realiza la intervención conocerá el esquema farmacológico y no participará en la recolección de datos ni en el manejo ulterior postoperatorio.

*Definiciones:*

- Dolor agudo postoperatorio: experiencia sensorial y emocional no placentera asociada con actual o potencial daño tisular, o descrito en función de esa lesión (49), en este caso en el sitio quirúrgico.
- Consumo de tramadol: Cantidad total de tramadol administrado como rescate analgésico durante la estancia postoperatoria en las primeras 24 horas.
- Vértigo: El vértigo es la alucinación del movimiento. El vértigo agudo se puede asociar a náuseas, vómitos, sudoración y sensación de ansiedad (49).
- Náusea: Sensación de malestar y desconfort en el estómago con necesidad de vomitar, puede presentarse con diferentes intensidades y durar un periodo variable de tiempo y puede de ir y venir (49).
- Vómito: Expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca, que puede, aunque no siempre, ser precedido de náusea (49).
- Prurito: Hormigueo peculiar o irritación incomoda de la piel, que conlleva un deseo de rascar la parte implicada (49).

*Grupos de tratamiento:* Se harán dos grupos de tratamiento, en ambos se incluirán:

- Administración de ranitidina y metoclopramida como medicación preanestésica; dexametasona al inicio de la cirugía y ondansetrón al finalizar.
- Administración en forma de rescate de haloperidol en caso de náusea que no remita con medicación horaria previamente descrita.
- Anestesia regional a través de bloqueo mixto (peridural y subaracnoideo).
- Manejo analgésico intravenoso con rescates de tramadol de 50 mg en caso de ENA >30 mm

En el grupo de intervención se administrará:

-Bloqueo neuroaxial mixto a través de lo siguiente:

- Bloqueo subaracnoideo con administración de bupivacaina hiperbárica 12.5 mg y morfina 150 mcg.
- Bloqueo peridural con administración de bupivacaína isobárica en concentración de 0.125% aforándose con solución fisiológica hasta completar 120 ml, a velocidad de 6 ml/h

En el grupo control se administrará:

-Bloqueo neuroaxial mixto a través de lo siguiente:

- Bloqueo subaracnoideo con bupivacaína hiperbárica 12.5mg y fentanil 25 mcg.
- Bloqueo peridural con administración de infusión de bupivacaína isobárica en concentración de 0.125% más fentanil en concentración de 2 mcg/ml aforándose con solución fisiológica hasta completar 120 ml, a velocidad de 6 ml/hora.

*Criterios de inclusión:*

- Aceptación a participar en el procedimiento y firma de consentimiento informado.
- Mujeres mayores de 18 años y menores de 65.
- Pacientes programadas para histerectomía total abdominal por cualquier causa.
- Riesgo anestésico ASA I o II.

*Criterios de exclusión:*

- Pacientes que, según la fórmula de Cockroft-Gault para enfermedad renal crónica, tengan una depuración de creatinina menor a 60 ml/min.
- Hepatópatas
- Pacientes con insuficiencia cardiaca NYHA III y IV
- INR mayor a 1.5, cuenta plaquetaria menor a 75mil, o ambas.
- Antecedentes de STDA o gastropatía por uso de AINES
- Pacientes con antecedente de consumo crónico de opioides



- Inestabilidad hemodinámica
- Antecedente de instrumentación lumbar
- Infección de piel y/o tejidos blandos en región lumbar
- Hipersensibilidad a cualquier medicamento empleado

#### *Crterios de eliminación*

- Aquellas pacientes en quienes no sea posible el bloqueo por condiciones anatómicas.
- Modificación al protocolo de anestesia y analgesia.
- Pacientes en las cuales falten datos o registros de importancia para el protocolo.
- Pacientes con punción advertida de duramadre o con catéter espinalizado.

#### *Formatos de evaluación*

- Escala de EVN: Escala verbal numérica. El paciente atribuye un valor de 0 a 10, 0 – 50 o 0 – 100 a la intensidad de dolor que siente. En este caso, de 0 a 10. (48)
- Escala de Bromage: Evalúa el bloqueo motor. Representa solo las fibras motoras lumbosacras. En la práctica, la combinación del bloqueo simpático con una altura adecuada de bloqueo sensitivo y motor (la incapacidad para elevar la pierna recta asegura que al menos están bloqueados los nervios lumbares) se utiliza para confirmar la eficacia espinal. La seguridad de que la altura del bloqueo con frío o punción es de dos o tres segmentos por encima de la altura esperada del estímulo quirúrgico se suele considerar adecuada. Tiene 4 grados (47):
  - 0: sin bloqueo motor
  - 1: incapacidad para levantar la pierna extendida; capacidad de mover rodillas y pies
  - 2: incapacidad para levantar la pierna extendida y para el movimiento de la rodilla; capacidad de mover los pies
  - 3: Bloqueo motor de la extremidad completo

Las visitas a las pacientes para la recolección de datos se realizarán a las 2,4,6,8,12,18 Y 24 horas a partir de su estancia en la unidad de cuidados postanestésicos, continuando en el área de Estancia Corta u Hospitalización según sea su unidad de destino, además de una última visita al momento de su egreso de dicha unidad.

*Criterios de falla y éxito*

Falla: implementación insuficiente de cualquiera de los esquemas de analgesia multimodal, dolor agudo postoperatorio no controlado a pesar de los rescates con opioide.

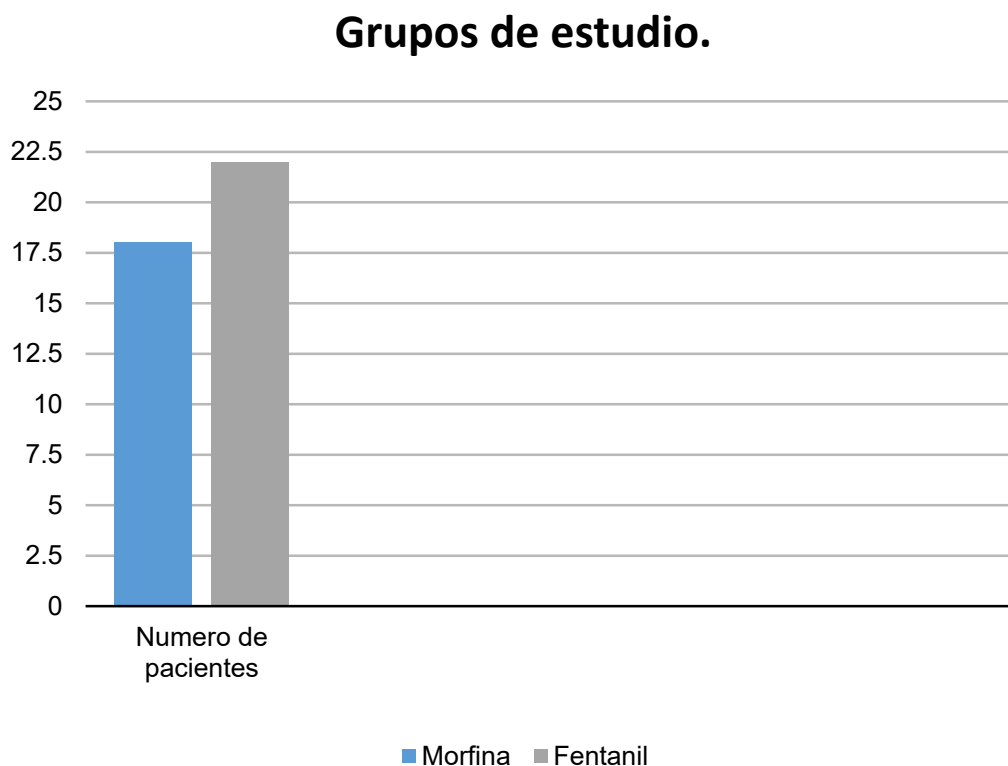
Éxito: reporte de consumo de opioide débil nulo en las pacientes del grupo de intervención, una dosis menor de 100mg de tramadol en las primeras 24 horas del postoperatorio.

*Análisis estadístico*

El análisis se realizará por protocolo y por intención a tratar. Se incluirá análisis multivariado tomando en cuenta factores de confusión. Las variables continuas con distribución normal se compararán mediante prueba de T de Student o Anova de 1 vía según aplique, mientras que aquellas con distribución no normal con U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis. Las variables categóricas se compararán con prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher según aplique. Se considerará significativa una p menor de 0.05.

## RESULTADOS.

Se incluyeron 18 pacientes en el grupo de Morfina y 25 pacientes para el grupo de Fentanil, Total de 43 pacientes.

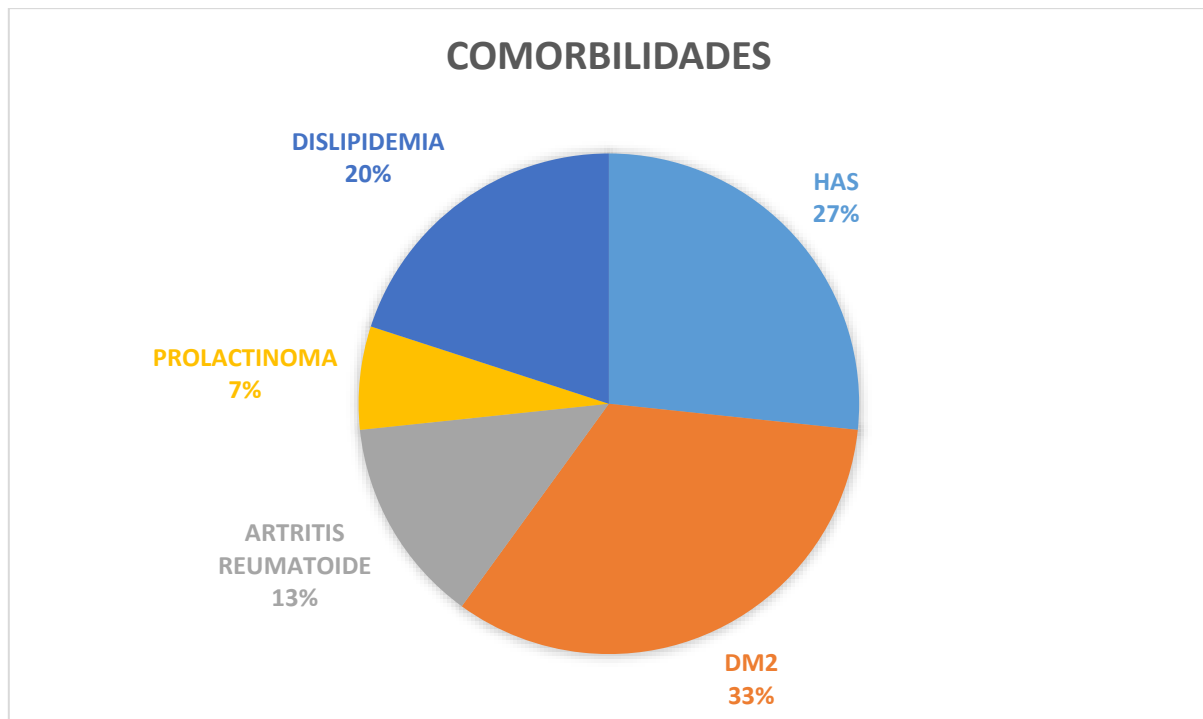


En la **gráfica 1** se muestra los grupos del estudio.

### GRÁFICA 1 *Grupos de estudio.*

En cuanto a comorbilidades, se incluyen Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus 2, Artritis Reumatoide, Dislipidemia, Prolactinoma además del motivo por el que se realizaba la intervención quirúrgica.

**Gráfica 1. COMORBILIDADES EN AMBOS GRUPOS DE PACIENTES**



Los eventos adversos relevantes observados se muestran en la **tabla 2**.

Tabla2. Comorbilidades Grupo Morfina.

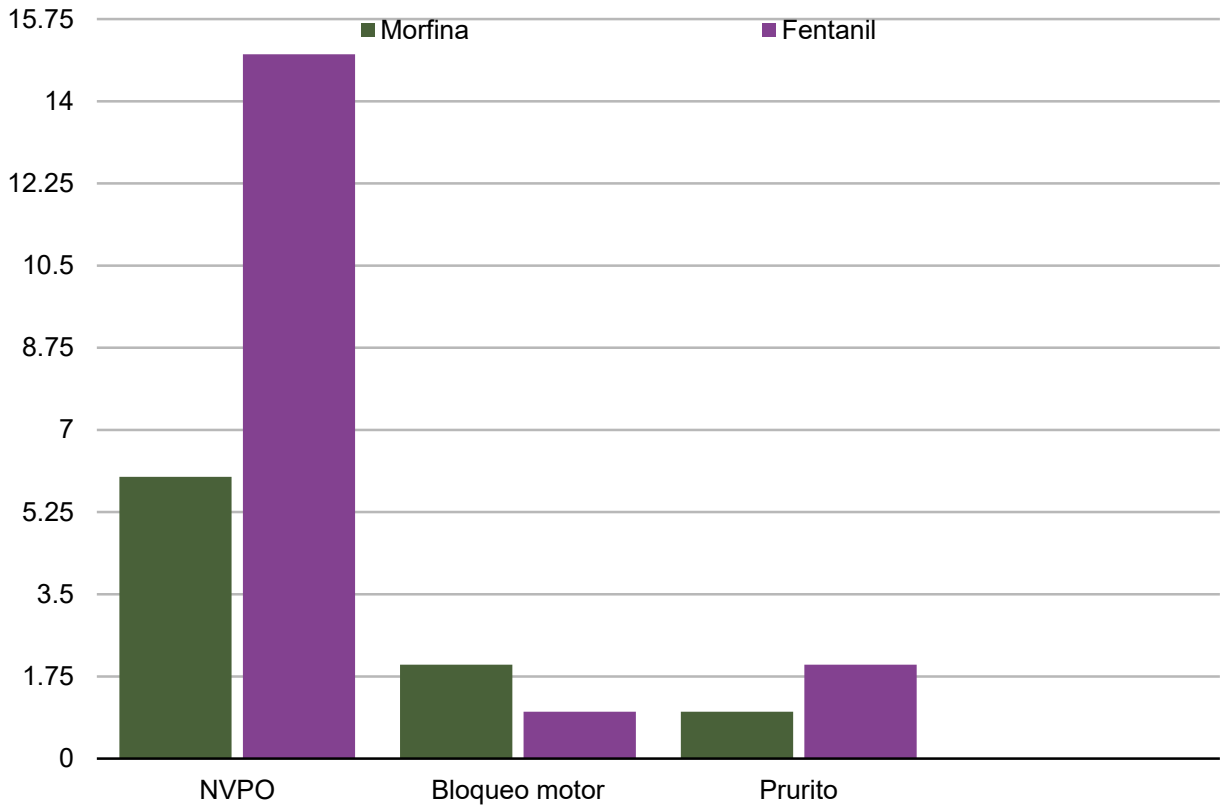
COMORBILIDADES	PROMEDIO	VALOR P
HAS	.11	.00000003
DM	.05	.1618596
AR	.05	.0426224
DISLIPIDEMIA	.05	.3286947
PROLACTINOMA	.05	.1618596

Para el grupo de Morfina 4 pacientes presentaron NVPO, los síntomas remitieron con aplicación intravenosa de ondansetrón dosis única de 8 mg.

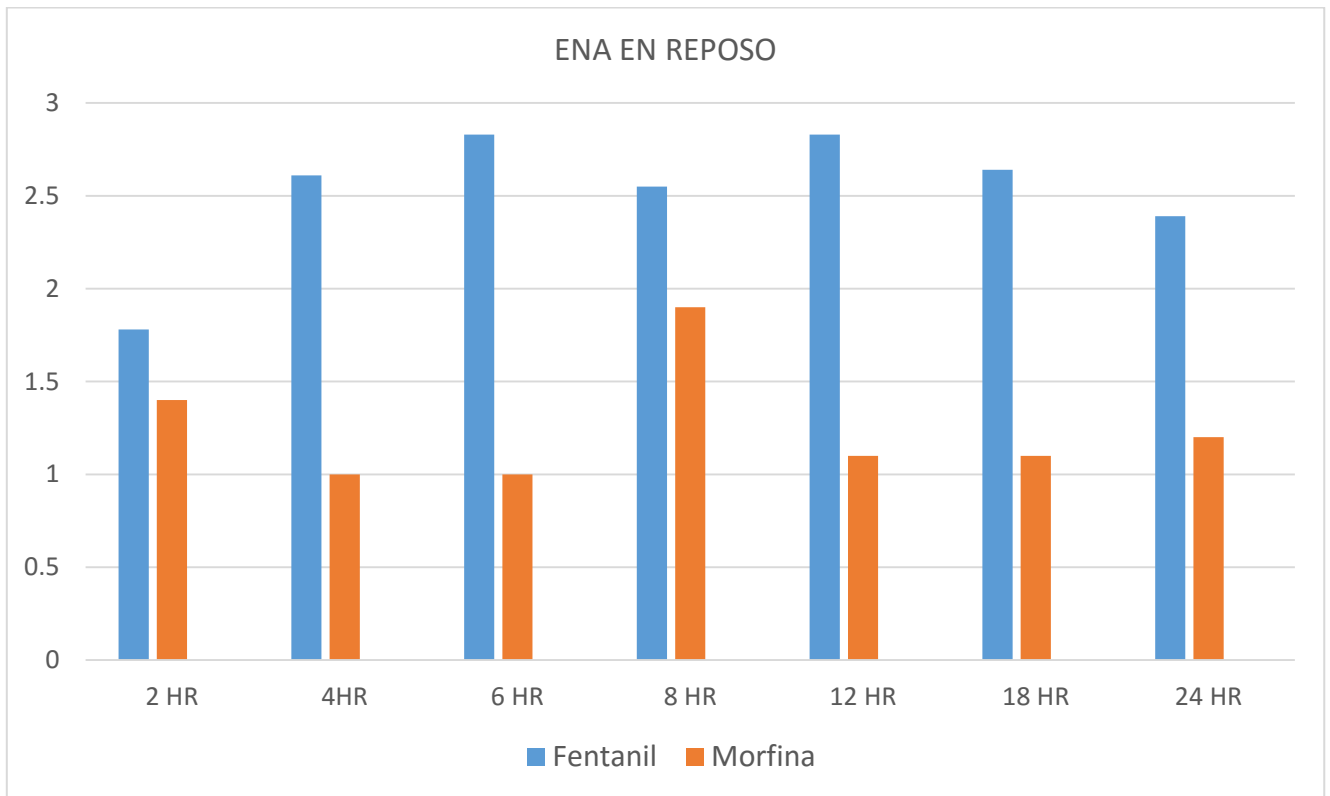
Para este grupo 1 paciente presentó prurito para el cual no fue necesario implementar tratamiento, la paciente lo refirió intensidad de 1/10.

Sólo 1 paciente presentó bloqueo motor, el cual remitió al disminuir la tasa de infusión del anestésico local de 6 ml/ hora a 4 ml /hr. En el grupo de pacientes de Fentanil subaracnoideo se registró la incidencia de 2 pacientes de 25 pacientes para prurito, 1 paciente presentó bloqueo motor el cual remitió con disminución de la tasa de infusión de anestésico local por el catéter epidural.

La mayor incidencia de complicación fue de 15 pacientes para náusea la cual fue controlada con una dosis de 8 mg de ondansetrón, ninguna de las pacientes presentó vómito.

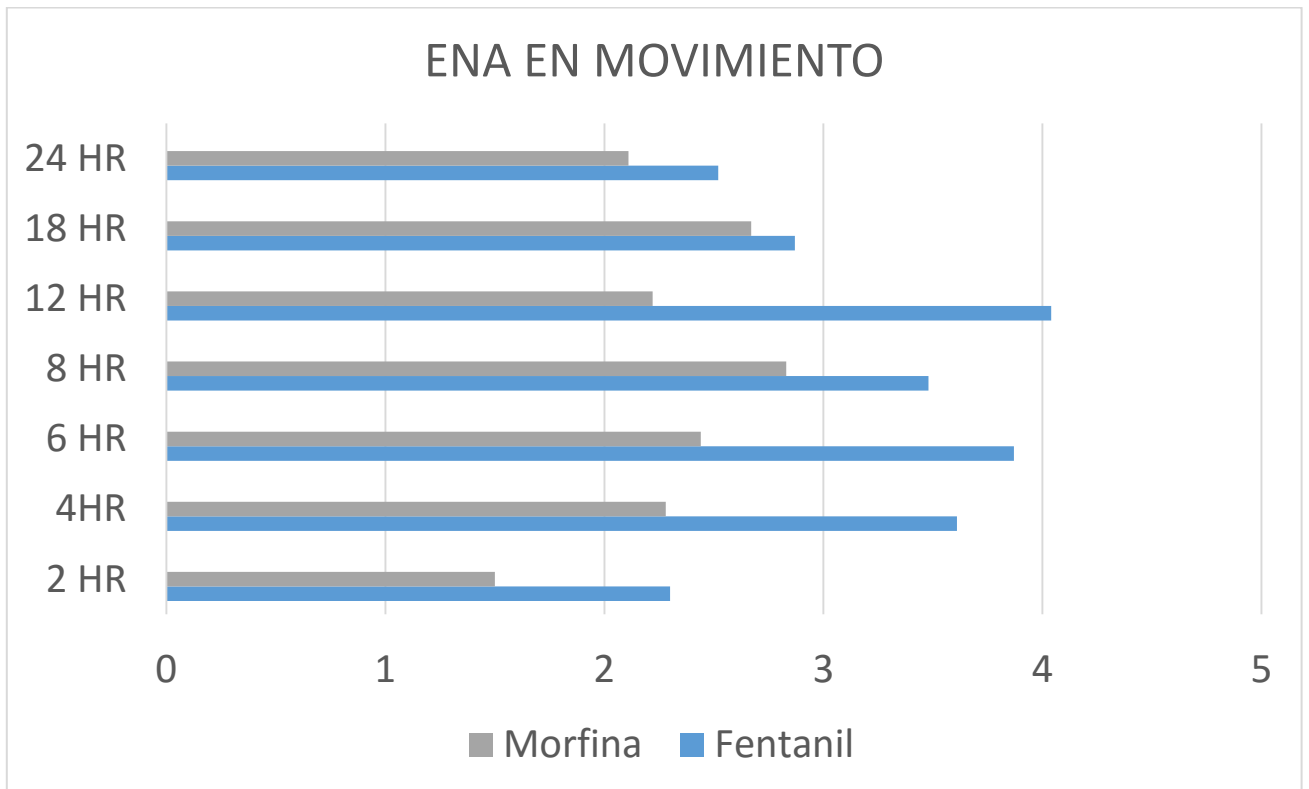


La intensidad del dolor en reposo y dinámico en las primeras 24 horas fue mayor con fentanilo intratecal vs de morfina intratecal. La mediana de la intensidad del dolor en reposo para el grupo de morfina en 24 horas fue de 1.2 y de fentanilo de 2.39. La mediana de intensidad del dolor incidental para el grupo de morfina en 24 horas fue 2.1 de y para fentanilo de 2.5.



ENA	Fentanil	P	Morfina	P
2 HR	1.78	.00248375	1.4	.043676
4HR	2.61	.00000481	1	.011549
6 HR	2.83	.00000270	1	.031896
8 HR	2.55	.00000363	1.9	.004095
12 HR	2.83	.00000045	1.1	.007866
18 HR	2.64	.00000177	1.1	.013529
24 HR	2.39	.00000171	1.2	.003926

**TABLA Y GRÁFICA 3.** ENA en reposo, seguimiento con horario,



**TABLA Y GRÁFICA 4** ENA *al movimiento, seguimiento con horario*

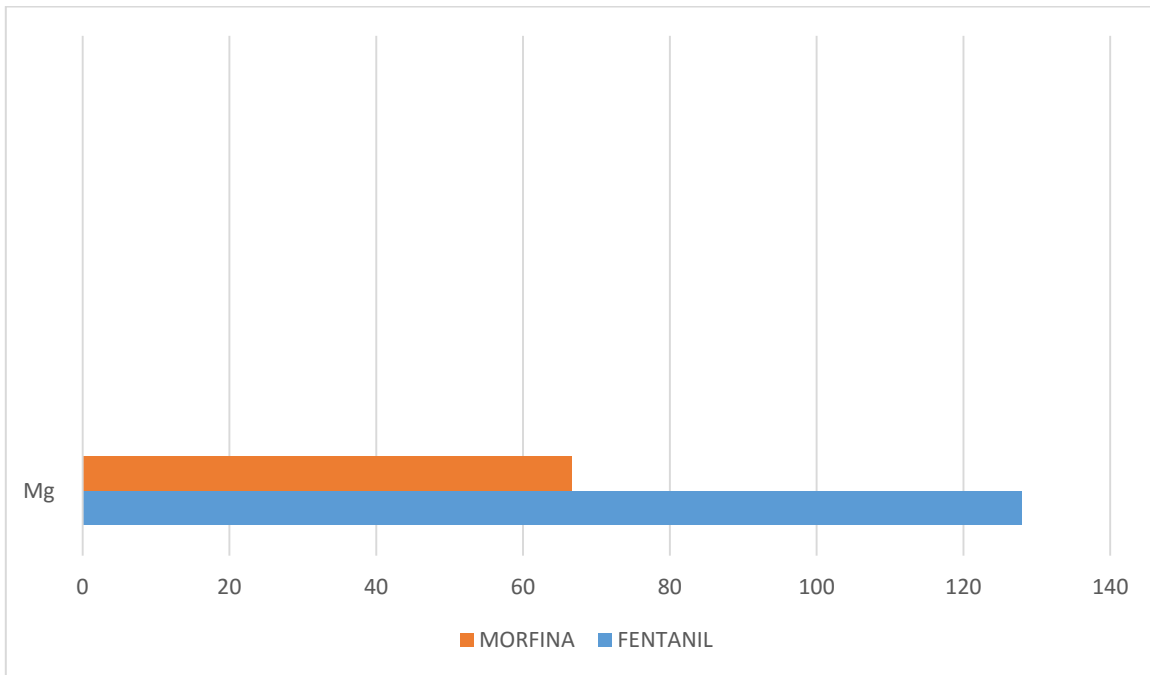
<b>ENA MOVIMIENTO</b>	<b>Fentanil</b>	<b>P</b>	<b>Morfina</b>	<b>P</b>
<b>2 HR</b>	2.30	.0025	1.50	.023
<b>4HR</b>	3.61	.0000	2.28	.002
<b>6 HR</b>	3.87	.0000	2.44	.001
<b>8 HR</b>	3.48	.0000	2.83	.000
<b>12 HR</b>	4.04	.0000	2.22	.001
<b>18 HR</b>	2.87	.0000	2.67	.000
<b>24 HR</b>	2.52	.0000	2.11	.000



## CONSUMO DE TRAMADOL EN 24 HRS

GRUPO	TRAMADOL MG/24 HRS	P
FENTANIL	128	.0000008
MORFINA	66.67	.0000004

**TABLA Y GRAFICA 5.** *Intensidad de dolor y requerimientos de tramadol en las primeras 24 horas.*



### **Gráfica 6.** *Consumo de tramadol postoperatorio en 24 h.*

El consumo de tramadol en 24 horas, fue menor en el grupo de Morfiina intratecal con un consumo promedio 66 mg versus el grupo de fentanil intratecal, cuyo reporte de consumo fue de 128 mg de tradol en forma de rescates.

En esta tabla se puede apreciar una reducción del consumo de opioide débil de hasta 31 %. (P =0.001)

## **DISCUSION.**

El dolor postoperatorio es un evento programado, por lo que la analgesia postoperatoria puede y debe preverse <sup>(52)</sup>. Los retos en la anestesia moderna y la medicina perioperatoria, han sido crear eficientes regímenes de tratamiento con un adecuado balance entre el alivio del dolor y los efectos adversos; manteniendo la seguridad del paciente y facilitando su recuperación. Las características del dolor como es el tipo, la localización, la intensidad y la duración varían considerablemente entre los diferentes procedimientos quirúrgicos. Las recomendaciones postoperatorias específicas para el tratamiento de dolor postoperatorio están basadas en evidencias y también tienen en cuenta el papel de las técnicas anestésicas y quirúrgicas. <sup>(44)</sup>

La Histerectomía Total Abdominal (HTA) es una de las cirugías abdominales más dolorosas y con riesgo de desarrollar dolor crónico postquirúrgico. <sup>(52)</sup> En este tipo de intervención, está reconocido que la asociación de analgésicos no-opioides con alguna de las técnicas de analgesia regional (neuroaxiales ó periféricas), aporta beneficios múltiples. <sup>(46)</sup> El bloqueo del plano transversal abdominal, se ha caracterizado por estar infrutilizado. Las técnicas de infiltración anestésica local en la herida quirúrgica y a nivel pre ó intraperitoneales en dosis únicas o con catéteres para aplicación de soluciones en infusión continua a base de anestésicos locales, son reportados por la evidencia como medidas útiles para casi todos los tipos de cirugía, mejorando de forma considerable la atención médica postoperatoria.

En cuanto a la analgesia Neuroaxial, la adición de diferentes adyuvantes intratecales es una estrategia analgésica con alta tasa de éxito; uno de los medicamentos más frecuentemente empleados es la Morfina, considerada como el “Gold estándar” del tratamiento del dolor agudo ya que tiene un efecto analgésico significativo hasta por 33 horas. En un metaanálisis se analizaron los datos 1932 pacientes que recibieron opioide intratecal (Morfina/fentanil) para cirugía menor, reportando que en el grupo de Morfina Subaracnoidea se estimó un tiempo de analgesia efectiva de 283 minutos desde que terminó la cirugía hasta que los

pacientes solicitaron la administración del primer rescate analgésico, en comparación con el grupo de Fentanil subaracnoideo, donde se reportó un tiempo de analgesia efectiva de 192 minutos. (41).

En nuestro estudio, el tiempo promedio para solicitar el primer rescate analgésico en reposo fue a los 120 minutos en el grupo de fentanil intratecal, y hasta de 240 minutos posterior en el grupo de morfina intratecal, reflejándose en este último grupo una analgesia estimada en tiempo similar a la reportada en la literatura.

La aplicación de morfina subaracnoidea reduce el consumo de rescate opioide hasta en un 30% en las primeras 24 horas; además de mejorar las puntuaciones de dolor en reposo, con la tos y durante la movilización (18,25,26). Nuri & Deniz observaron una disminución del consumo de tramadol en un 34% con la administración de morfina intratecal con dosis de 250 microgramos durante las primeras 24 horas del postoperatorio. (46)

Se admite que la morfina es el fármaco que posee la mejor relación eficacia/efectos adversos ya que la analgesia se observa en sitios distantes al sitio de aplicación y del sitio de abordaje quirúrgico. (18, 19). (54) (2,3,40) En cambio, la administración de Fentanil subaracnoideo presenta una disminución de su potencia analgésica y su concentración debido a una rápida redistribución a tejido graso perimedular, la dosis intratecal sólo tiene efecto analgésico de 2 a 6 horas. (41)

En nuestro estudio, en aquellas pacientes que recibieron morfina intratecal (18 pacientes), se encontró que la media de consumo de tramadol en las primeras 24 horas del postoperatorio fue tres veces menor, con un consumo promedio estimado de 53 mg de tramadol en comparación con el grupo de Fentanil espinal, cuyo valor de consumo referido en las primeras 24 horas se estimó en 150 mg por para mantener el mismo nivel de control analgésico postoperatorio determinado en un ENA <3 (Dolor Leve). Por otro lado, la intensidad del dolor reportado a través de la Escala Visual Análoga (EVA) en reposo y a la movilización a las 2, 4, 6 12, 18 y 24 horas fue significativamente más baja para el grupo de morfina intratecal  $p < 0.001$ . El EVA promedio reportado en movimiento para el grupo de morfina a las 12 horas

fue de 1.3 y a las 24 horas se reportó en un valor de 2.1. En el grupo de fentanil subaracnoideo, el EVA en movimiento a las 12 horas alcanzó un promedio de 4.1 y a las 24 horas un promedio de 2.5.

La literatura reporta que existe para morfina un efecto dosis dependiente de sus efectos adversos. Se ha demostrado que dosis mayores a 200 microgramos no brinda mayor efecto analgésico, pero si favorece la presencia de efectos adversos. En un metaanálisis se reportó que existe una mayor incidencia de efectos adversos para morfina subaracnoidea en comparación con fentanil subaracnoideo (40,41). Aunque la depresión respiratoria es el efecto adverso más grave que pudiera encontrarse, existen otros y mucho más comunes, que no ponen en riesgo la vida del paciente, pero que son sumamente molestos y enlentecen el proceso de recuperación postoperatoria dentro de los cabe mencionar a la náusea y vómito posoperatorio (NVPO), además de prurito, somnolencia, retención urinaria e íleo.

La náusea y el vómito postoperatorio (NVPO) son condiciones comunes que generan angustia en los pacientes. La incidencia en la población quirúrgica general se ha estimado en 30%, la posibilidad de presentar náusea en el postoperatorio se estima en un 50% en la población postquirúrgica en general y en el escenario de los pacientes de alto riesgo para esta condición puede ser tan elevada como del 80%.

En las pacientes a las que se les realiza Histerectomía Total Abdominal (HTA) son un grupo considerado de alto riesgo para esta condición ya que presentan más de dos factores de riesgo, lo que pueden llegar a comprometer el manejo analgésico opioide. Los factores de riesgo actualmente establecidos incluyen:

- Pacientes <50 años de edad OR 1.79 (1.39-2.30) IC 95%.
- Cirugía Ginecológica OR 1.24 (1.02-1.52) IC 95%.
- Género Femenino OR 2.57 (2.32-2.84) IC 95%.
- Historia de NVPO OR 2.09 (1.90-2.29) IC 95%.
- Paciente No-fumadora OR 1.82 (1.68-1.98) IC 95%.
- Duración Quirúrgica-Anestésica >1.5 horas OR 1.46 (1.3-1.63) IC 95%.

- Uso de opioides postoperatorios OR 1.47 (1.31-1.65) IC 95%.

La recomendación en base a las Guías de Náusea y Vómito de Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) es la aplicación de la terapia multimodal farmacológica con evidencia científica ante la presencia de más de 2 factores de riesgo de forma profiláctica. (48)

Callensen y colaboradores (50) reportaron que la anestesia Neuroaxial libre de opioides para Histerectomía Total Abdominal provocaba menos náusea y vómito postoperatorio, sin embargo, se reportaba un incremento considerablemente el consumo de analgésicos en el postoperatorio (42).

En nuestro estudio, se reportó a la náusea como el efecto adverso más frecuente en ambos grupos, estimándose casi en un 68% en el grupo de fentanil subaracnoideo (15 de 22 pacientes) y un 44% (8 de 18 pacientes) para morfina subaracnoidea.

Ninguna de nuestras pacientes desarrollo emesis durante el postoperatorio, ya que se aplicó medicación de prevención y de tratamiento horario. En nuestro estudio no fue necesaria la aplicación de la terapia de rescate a través de Haloperidol (Haldol) para esta condición en ninguno de los grupos a pesar de los riesgos implícitos altos sobre todo en el grupo de morfina, lo que generó un inicio de la vía oral mucho más temprano, con adecuada tolerancia y consecuente progresión de la dieta de forma efectiva dentro de las primeras 12 horas del postquirúrgico inmediato, facilitando la rehidratación efectiva de las pacientes por vía oral a las 6 horas de haber terminado el evento quirúrgico.

El íleo postoperatorio es benigno y generalmente autolimitado. La naturaleza de la cirugía, el desarrollo de complicaciones intraoperatorias y las comorbilidades médicas de las pacientes son aspectos a considerar para su presentación. Después de una cirugía intraabdominal, se ha reportado que los tiempos de recuperación esperada de la motilidad intestinal son variables, por ejemplo; el tiempo varía de cero a 24 horas para el intestino delgado, de 24 a 48 horas para el estómago y

habitualmente de 48 a 72 horas postoperatorias para el colón. Aunque la mayoría de las partes afectadas son aquellas que han sido ampliamente manipuladas, la evidencia experimental refiere que la inflamación del musculo intestinal se extiende hasta las áreas no manipuladas asociada a la liberación de hormonas, neurotransmisores y mediadores inflamatorios, además del efecto sumatorio de ciertos efectos farmacológicos de medicamentos analgésicos de la familia opioide. La incidencia de íleo en este grupo de pacientes es de 15.6%.

Debido a la causa multifactorial del íleo, su abordaje terapéutico se enfoca en la aplicación de analgesia epidural continua, la instauración de la nutrición, movilización y deambulación temprana; además de tratamiento con procinético y laxante, reportando con ello la restauración del tránsito intestinal en las primeras 48 horas. Es importante mencionar, que la contribución de cada modalidad es desconocida. Jorgensen y colaboradores compararon el tiempo de inicio del postoperatorio en el que se había recuperado la motilidad gastrointestinal a través de la presentación del primer flato o evacuación en pacientes a las que se les había realizado Histerectomía Total Abdominal, reportando que aquellas pacientes que tenían analgesia peridural tenían una recuperación de la motilidad mucho más temprana. (44)

En nuestro grupo de estudio, los ruidos intestinales estuvieron siempre presentes, no se reportaron datos de distensión abdominal ó dificultad para realizar la evacuación tanto del aire como del material fecal colónico/transrectal dentro de las primeras 24 horas del postoperatorio. A todas nuestras pacientes, se les administró medicación sistémica (AINE+ paracetamol) cuyo efecto primario se vio en el consumo total opioide, además de contar siempre con la analgesia regional peridural a una velocidad de infusión constante y con una concentración de anestésico local que les permitiera la deambulación en las primeras horas del postquirúrgico sin comprometer la sensibilidad ni la fuerza muscular de las extremidades inferiores, retirándose la terapia analgésica peridural a las 48 horas. En ninguna de nuestras pacientes fue necesaria la administración de medicación de

tipo laxante para favorecer el tránsito intestinal, todas contaron con medicación procinética horaria durante su estancia hospitalaria.

En cuanto a la presencia de prurito como un efecto secundario tras la administración neuroaxial de opioides que generalmente es referido a las zonas faciales (área trigémina, sustancia gelatinosa y tracto de Lissauer) debido a la abundancia de receptores opioides, la incidencia reportada en población quirúrgica general es de 69 % y su aparición es variable en función del tipo, ruta y dosis del opioide; además el uso de dosis mínimas efectivas y la adición de fármacos de la familia de los anestésicos locales favorecen la disminución en la prevalencia y en la severidad. En cuanto al tratamiento, la evidencia farmacológica apoya a los antagonistas del receptor opioide  $\mu$  y los agonistas parciales mixtos  $\mu$  y kappa (KOR/MOR) como las opciones más eficaces de tratamiento, por ejemplo nalbufina a dosis de 2-4 mg tiene mayor efectividad y es considerada como primera línea de tratamiento. (6,10,15) Existen otras opciones terapéuticas que actúan a través de ligandos no-opioides dentro de los cuales se puede mencionar a los antihistamínicos, AINES, a los antagonistas del receptor serotoninérgico 5HT-3 (ondansetrón en dosis de 4-8 mg intravenoso), Propofol en dosis subhipnóticas (30 mg/24 h) y la mirtazapina oral en dosis de 30 mg.

#### FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL PRURITO INDUCIDO POR OPIOIDES NEURAXIALES.

<i>Antagonistas opioides <math>\mu</math></i>	Naloxona, naltrexona, metilnaltrexona, nalmeveno, clocinamox
<i>Opioides mixtos agonistas/antagonistas</i>	Nalbufina, butorfanol, pentazocina
<i>Antagonistas 5HT3</i>	Ondansetrón, tropisetron, granisetron, dolasetron
<i>AINE y corticoides</i>	Tenoxicam, diclofenaco, ketorolaco, celecoxib, dexametasona
<i>Antihistamínicos</i>	Difenhidramina, hidroxicina

<i>Antagonistas dopaminérgicos D2</i>	Droperidol, alizaprida, metoclopramida
<i>Otros</i>	Propofol, mirtazapina, gabapentina

Dentro de los resultados de nuestra población se determinó una incidencia de 8 % para el grupo de Fentanil y de 5.5 % para el grupo de morfina. En ninguna de nuestras pacientes el síntoma fue incapacitante ó discapacitante como para realizar una terapéutica dirigida y específica para la resolución de la molestia. La sensación máxima de prurito por las pacientes fue referida a los 120 minutos de haber aplicado el opioide lipofílico (fentanil) por subaracnoideo; no así para el opioide hidrofílico (Morfina), donde la molestia fue referida en las primeras 8 horas posterior a la administración intratecal.

En cuanto a la retención urinaria, la incidencia puede llegar hasta el 35 %, principalmente con la aplicación de morfina intratecal. La duración de este efecto adverso depende del tipo de opioide administrado; por ejemplo, con fentanilo se puede esperar el efecto adverso de 5 a 8 horas, y para morfina el tiempo promedio en el cual podemos esperar la retención es de 14 a 20 horas posterior a la aplicación de la dosis. El mecanismo implicado reside en los receptores opioides  $\mu$  de la zona sacra medular que producen una inhibición de las fibras parasimpáticas con una marcada relajación del músculo detrusor de la vejiga asociado a un aumento en la capacidad de distensión vesical. El tratamiento propuesto para estos casos es la administración de naloxona; sin embargo, si después de un periodo de 6 horas no se consigue una micción espontánea, entonces la recomendación es vaciamiento de vejiga a través de la colocación de un sondeo urinario.

En nuestro estudio no se reportó en ninguno de los dos grupos este efecto adverso, ya que de forma rutinaria se realiza la derivación de la vía urinaria con un cateterismo vesical que permanece durante las primeras 48 horas del postoperatorio; sin embargo, tampoco se reportó disfunción de la mecánica urinaria



una vez retirada la sonda urinaria en las pacientes previo a su egreso hospitalario.

(6,10,15)

Finalmente, la depresión respiratoria es la complicación más temida y frecuente referida con el uso de los medicamentos opioides por todo el personal de salud, y este miedo no es menor al cambiar la ruta de administración de la medicación analgésica. Se menciona una incidencia del 0,07-0,49 % en la población general. El principal mecanismo de acuerdo a las múltiples teorías es la posibilidad de difusión rostral opioide en el líquido cefalorraquídeo, refiriendo un tiempo estimado de presentación del efecto de hasta 2 horas con los fármacos lipofílicos y de 6 hasta 12 horas posterior con la administración de opioides hidrofílicos. Para la prevención se ha recomendado generar protocolos de vigilancia postoperatoria además considerar otros aspectos de riesgo como el uso concomitante de otros opioides a dosis elevadas, el uso de fármacos con propiedades sedantes y/o depresoras del SNC, pacientes mayores de 65 años y que sean vírgenes a tratamiento opioide. Actualmente es bien sabido que el único tratamiento aprobado y con evidencia para esta condición médica es la administración de naloxona y naltrexona.

En el análisis de los datos con respecto a esta condición en nuestro grupo de estudio nunca se reportó bradipnea (frecuencia respiratoria menor a 6 ventilaciones por minuto) ó periodos de apnea asociados a desaturación arterial que requirieran de la asistencia ventilatoria correspondiente y reversión del efecto farmacológico por los médicos a cargo. La frecuencia respiratoria en promedio registrada en las pacientes a las dosis de 25 mcg de fentanil y 150 mcg de morfina (ambos por vía subaracnoidea) más la aplicación de terapia de rescate a través de opioide débil (tramadol) cuyo consumo promedio máximo al día fueron 150 mg, se registró en 14 a 18 respiraciones por minuto. (6,10)

En cuanto a la incidencia de bloqueo motor asociado a la analgesia neuroaxial peridural en nuestro grupo de estudio se estimó en un 4.6% (incidencia global 2 – 3%), misma que fue resuelta con disminución en la velocidad de infusión (de 6 ml/hr

a 4ml/hr) a la misma concentración analgésica (bupivacaína al 0.125%), remitiendo el efecto de debilidad motora y parestesias de tipo hormigueo asociada de extremidades inferiores a las 2 horas de la reevaluación.

Existe evidencia de que varios polimorfismos genéticos contribuyen a modular la nocicepción y la respuesta antinociceptiva de los morfínicos. Por ejemplo, algunas mutaciones se asocian a la modificación en los niveles de opioides en el LCR y en el plasma ó a una incidencia distinta de los efectos adversos. Dos estudios (23, 42) en los que se ha valorado el consumo postoperatorio de morfina a través de la analgesia controlada por el paciente (PCA) en el contexto ginecológico, han concluido que las pacientes homocigotas portadores de una variante en el alelo G118 requieren de mayores dosis de morfina. Por otro lado, los polimorfismos del citocromo P450, cuya acción principal es determinar la eficacia analgésica de la codeína y el tramadol por el metabolismo de los mismos, no han descrito los factores que determinan la variabilidad individual de respuestas a la dosis ó a las alteraciones y factores relacionados con la modificación en el umbral al dolor. El sistema UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) y la isoenzima hepática UGT 2B7 es el principal responsable del metabolismo de la morfina. Los niveles de expresión UGT varían ampliamente dentro de la población. Sin embargo, en nuestro estudio, no se realizó el estudio genético de ninguna de las pacientes, ya que no hubo reportes de respuestas extraordinarias ó inusuales a la terapéutica empleada.

Por otro lado, existe medicación que nosotros no incluimos en el manejo protocolizado de las pacientes ginecológicas postoperadas de Histerectomía Total Abdominal; sin embargo muestran datos contundentes de ser efectivos para el control del dolor. Uno de estos grupos farmacológicos corresponde a los inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2); se ha demostrado que reduce el consumo acumulativo de morfina hasta en un 64% en las primeras 24 horas secundario a una reducción en la concentración de prostaglandina E2 del líquido cefalorraquídeo, obteniendo mejoras en las puntuaciones de dolor, y consecuentemente en la satisfacción de las pacientes. (72)

Se ha hecho énfasis en hacer uso de medicamentos que puedan modificar la respuesta de sensibilización dolorosa a nivel medular (asta posterior) y de centros de integración encefálicos relacionados con la percepción del dolor, a través del antagonismo de los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) y de los canales de Calcio presinápticos. Las opciones farmacológicas con evidencia científica incluyen a el Sulfato de Magnesio, ketamina, lidocaína y gabapentinoides (pregabalina y Gabapentina). Con respecto a la administración de Sulfato de Magnesio (Mg) las investigaciones clínicas han demostrado que las infusiones durante el transoperatorio reducen los requerimientos anestésicos y el consumo de medicamentos analgésicos en el postoperatorio, ya que potencia el efecto de los opioides, principalmente de morfina. La evidencia disponible con la anestesia neuroaxial espinal es que tiene un impacto analgésico con efecto ahorrador de opioides hasta por 24 horas, sin modificar el efecto del bloqueo espinal. La forma de administración recomendada es a través de un bolo inicial de 5 mg/kg seguido de una infusión de mantenimiento a dosis de 10 mg/kg/hora. La ketamina y la Lidocaína; ambos con efecto antiinflamatorio, analgésico y antihiperálgico, además de moderar la respuesta antiinflamatoria al trauma quirúrgico, también reducen el consumo de narcóticos en el postoperatorio, aceleran la recuperación de la función intestinal, mejoran la sensación de fatiga postoperatoria y con ello acortan la estancia intrahospitalaria. (76) Ambas mejoran la deambulaci3n, despu3s de una histerectomía abdominal abierta. Lidocaína es especialmente efectiva para el dolor abdominal visceral y la funci3n intestinal. (73)

Con respecto a la familia de los gabapentinoides y su aplicabilidad en la Histerectomía Total Abdominal, se ha encontrado que tanto gabapentina (dosis >300mg) como pregabalina (dosis de >75 mg) como premedicaci3n 1-2 horas antes de la intervenci3n quirúrgica disminuyen la ansiedad preoperatoria, las puntuaciones de dolor (EVA menores) y disminuyen el consumo de medicaci3n opioide durante las primeras 24 horas del postoperatorio. (51) Se ha reportado que pregabalina puede prolongar la duraci3n del bloqueo sensorial y motor generados por la anestesia neuroaxial subaracnoidea, (66, 67) adem3s de que (12) en cirugías

ginecológicas bajo anestesia espinal muestra una duración significativamente más larga de la analgesia efectiva de hasta 535 minutos ( $\pm 32,8$ ) (5,73, 76).

Las interferencias de tipo psicológico influyen de manera importante según la persona y su entorno, pudiendo impactar en la efectividad analgésica en cerca de 30% de los sujetos. Los pacientes ansiosos previo a la cirugía perciben con mayor intensidad el dolor postoperatorio y lo toleran peor (48). Tras la cirugía los movimientos que ocasionen tensión de la incisión (respiración profunda, tos y movilización corporal) agravarán la intensidad del dolor, por lo que la percepción de cada una de las pacientes de la escala de dolor puede variar de manera individualizada.

En este estudio queda claro que la intensidad del dolor ha sido menor al utilizar el abordaje terapéutico de la analgesia multimodal, al estar más pendientes en las primeras 24 horas del postoperatorio inmediato con vigilancia estricta de las necesidades de las pacientes para su adecuada evolución, marcando las pautas de medicación de analgesia correctas (a dosis e intervalos específicos) al protocolizarla ante personal no experto en el manejo de dolor, donde los efectos adversos esperados para el grupo poblacional y la medicación empleada no se presentaron debido a un adecuado manejo farmacológico de los mismos de carácter preventivo desde el intraoperatorio.

## **CONCLUSIONES.**

Consideramos que es muy importante empezar a implementar proyectos de educación médica continua entre los médicos de diferentes especialidades quirúrgicas y no-quirúrgicas que estén involucrados con el cuidado de los pacientes a los que se les realice algún tipo de intervención quirúrgica, cuya finalidad sea actualizar los estándares de optimización de manejos médicos perioperatorios que son necesarios para una evolución postquirúrgica adecuada. Además de hacer hincapié en que cada intervención médica (acertada ó no) a realizar tendrá un impacto en la evolución médica postoperatoria.

En nuestro grupo de estudio, la elección de la técnica anestésica tiene un importante impacto en el manejo del dolor postoperatorio. Consideramos que la técnica analgésica que permita prolongar el efecto de un adecuado manejo de dolor postquirúrgico es el abordaje ideal en hospitales como el nuestro, donde se carece de la vigilancia estrecha por un servicio especializado en manejo de dolor agudo postquirúrgico.

Es evidente que un adecuado manejo de dolor agudo y de los potenciales efectos adversos esperados para los grupos quirúrgicos específicos, genera recuperaciones mucho más rápidas, se disminuyen las estancias intrahospitalarias y consecuentemente los costos hospitalarios asociados por una menor incidencia efectos adversos, evoluciones desfavorables y consecuentemente disminución en los reingresos hospitalarios no planificados.

Los opioides intratecales, son considerados el Gold estándar del tratamiento del dolor postoperatorio; de ellos específicamente la morfina subaracnoidea, por su potencia y efecto prolongado analgésico de hasta 33 horas, mostrando una escasa incidencia de efectos adversos y favoreciendo el ingreso de terapias de la rehabilitación postoperatoria temprana con registro de evolución satisfactoria postoperatoria.

Claramente, la técnica anestésica de tipo neuroaxial con aplicación de morfina subaracnoidea asociada a las técnicas de analgesia sinérgica y de una terapia farmacológica horaria que prevenga y trate los posibles efectos adversos esperados ó potenciales, son esquemas de manejo que deben ser aplicada a la población de pacientes ginecológicas y a los demás grupos de pacientes postquirúrgicos del Instituto Nacional de Nutrición “Salvador Zubiran”, ya que los resultados demuestran que los potenciales efectos adversos son casi inexistentes, todos cuentan con tratamientos específicos de acuerdo a las necesidades de evolución postoperatoria y las situaciones adversas que puedan llegar a presentarse no son de la gravedad que lleguen a poner en riesgo la vida de los pacientes.

Es importante resaltar que, al realizar manejos protocolizados a nivel institucional con las actuales pautas de analgesia multimodal, aseguramos que las terapias sean aplicadas en tiempo y forma de acuerdo a las necesidades de las pacientes por grupo quirúrgico específico y por personal de enfermería y médico no-experto en dolor agudo, garantizando el adecuado uso de los recursos materiales sin dejar de ver por el bienestar de las pacientes.

El plantear algoritmos de abordaje y manejo farmacológico al personal encargado del cuidado de los pacientes postquirúrgicos que no son expertos en el tema, les brinda herramientas para poder realizar toma de decisiones que les permitan resolver las situaciones de conflicto de forma rápida y segura, garantizando que se generen acciones resolutivas ante posibles eventos adversos.

El manejo del dolor agudo postoperatorio es un área que requiere de personal médico experto en el tema, que realicen el seguimiento, evaluación, modificaciones terapéuticas adecuadas y desplieguen las necesidades de cuidados específicos durante las 24 horas del día para todos los grupos postquirúrgicos a través de los conocimientos fundamentados en la evidencia, ya que todas las técnicas tienen beneficios demostrados para diferentes poblaciones. Nosotros consideramos que la implementación de las clínicas de dolor agudo beneficia la evolución de los pacientes de forma considerable, a través de la adaptación de las sugerencias de

las múltiples guías internacionales de acuerdo a los recursos materiales, humanos y logísticos de cada institución médica.

Las debilidades en este estudio se basan principalmente en que no se logró completar la muestra calculada debido a una disminución en la programación de Histerectomías Totales Abdominales, a la dificultad del abordaje neuroaxial en algunas pacientes de forma inicial que requirieron de cambio en el abordaje anestésico y a la falta de algunos materiales indispensables para la aplicación de los protocolos de analgesia. Sin embargo, a pesar de la muestra reducida, pudimos obtener los resultados que deseábamos mostrar en relación a la administración de morfina subaracnoidea, a la superioridad del efecto analgésico postoperatorio en este grupo postquirúrgico específico asociado a muy pocos eventos adversos por el uso de la misma.

La finalidad de hacer este protocolo sobre manejo de dolor agudo postoperatorio específicamente al grupo postquirúrgico ginecológico de Histerectomía Total Abdominal y poder mostrar los resultados de evolución favorable de las pacientes ante la aplicación sistematizada de cuidados y terapias farmacológicas en tiempo y forma, por personal no experto, se debió a que en una evaluación previa de este grupo nos encontramos con datos alarmantes de dolor descontrolado y evoluciones adversas en el postoperatorio que estaba impactando en los costos, en la incidencia de los efectos adversos relacionado con el mal uso de medicación opiode asociado a estancias intrahospitalarias mayores.

Con nuestros resultados actuales, podemos ahora sugerir y planificar la protocolización de los manejos analgésicos para diferentes intervenciones quirúrgicas con el servicio de Ginecología, donde la mayoría de los procedimientos son de carácter ambulatorio y cuya finalidad sea únicamente el bienestar postquirúrgico de las pacientes.

Anexo 1

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:**

**DIFERENCIA DEL CONSUMO DE OPIOIDE ENTRE DOS ESQUEMAS DE ANALGESIA MULTIMODAL  
PARA PACIENTES POSTOPERADAS DE HISTERECTOMÍA TOTAL ABDOMINAL.**

**16 DE NOVIEMBRE DE 2015. VERSIÓN 2**

**Investigador principal: Dra. Lisette Castro Garcés**

**Dirección del investigador: Vasco de Quiroga #15 Col. Belisario Domínguez**

**Sección XVI, Delegación Tlalpan. CP 14080**

**Teléfono de contacto del investigador (incluyendo emergencias) 5591934192**

**Investigadores participantes: Dra. Ana Lilia Garduño, Dra. Carla Escorza, Dra. Josefina Colín Hernández**

**Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: 16 de noviembre de 2015. VERSIÓN 2**

**INTRODUCCIÓN:**

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le pedirá que forme parte del



proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede solicitar todo el tiempo que requiera para considerarlo. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar solo o con quien usted decida consultarlo para decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto. Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de que son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto.
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello los prejuicios se cree que continuar con la atención y el tratamiento.
- VIII. La seguridad de que no va a identificar al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso de proporcionar información actualizada obtenida durante el estudio, aunque esto podría afectar a la disposición para continuar su participación.
- X. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la investigación. Puede solicitar más tiempo o llevar a

casa este formulario antes de dar una decisión final en los días futuros.

## **INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

Estimado

Sr.(a) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo: Comparar el consumo de tramadol a las 24 horas del postoperatorio para mantener una calificación de intensidad de dolor menor a 30mm entre pacientes postoperadas de histerectomía total abdominal con el esquema analgésico multimodal estándar contra el esquema analgésico basado en morfina subaracnoidea y analgesia multimodal intravenosa.

La duración del estudio es: 2 años

El número aproximado de participantes será: 100.

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características: Realización de histerectomía abdominal, edad mayor a 18 y menor a 65 años.

### **PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

El tratamiento que será evaluado es: analgesia peridural y subaracnoidea a base de bupivacaína y fentanil con bupivacaína respectivamente, más rescates de tramadol.

Será comparado contra: analgesia peridural y subaracnoidea con bupivacaina y morfina subaracnoidea, respectivamente, más rescates de tramadol.

Su probabilidad para ser asignado a uno de los grupos antes mencionado es: 50%.

Su participación en el estudio consiste en: después de recibir alguno de los dos tipos de analgesia previamente mencionados, al término de la cirugía el médico encargado del estudio lo visitara a las 2, 4, 6, 8, 12, 18 y 24 horas en su

habitación/cama hospitalaria, para que, por medio de una entrevista, no mayor a 10 minutos, describa la intensidad de dolor con una escala que será mostrada en el momento de la entrevista; los medicamentos se administrarán con el horario preestablecido según al grupo que pertenezca y en caso de requerir mayor analgesia se administrará según su grupo de estudio. No se interviene con la alimentación ni la actividad física.

*Independientemente del grupo al que pertenezca, el dolor será controlado. Lo único que puede variar es la dosis de opioide utilizado.*

Lo que usted tiene que hacer es: observar y de acuerdo a la intensidad del dolor en el momento de la entrevista, señalar en una gráfica que será mostrada, en cuanto califica su dolor; así como responder una serie de preguntas para evaluar el grado de sedación y por último la capacidad de mover las piernas. Todo lo anterior a las 2, 4, 6, 8, 12, 18 y 24 horas de la cirugía.

Las intervenciones propuestas experimentales: el manejo del control del dolor a base de morfina subaracnoidea contra bupivacaína simple.

Las intervenciones que son parte de su tratamiento estándar son: premedicación anestésica a base de dexametasona, metoclopramida y ranitidina; así como ondansetron postoperatorio.

Su responsabilidad como paciente: Reportar al personal de enfermería encargado si presenta dolor mayor a 30 mm en la escala de EVA, así como la presencia de náusea, vómito, prurito o mareo.

## **RIESGOS E INCONVENIENTES**

-El efecto secundario más grave de los opioides es la depresión respiratoria, cuya característica más relevante es el de presentarse con una disminución drástica de la frecuencia respiratoria asociada a una desaturación de oxígeno rápida sin producir necesariamente pérdida del conocimiento. En caso de haber una sobredosis de opioides fuertes se manejaran con naloxona ó naltrexona.

-Neuroinfección en caso de no cumplir con la técnica aséptica para colocación de la anestesia regional mixta (abordaje peridural y subaracnoideo).

-Punción de duramadre que pudiera conducir al desarrollo de cefalea postpunción que requiera el manejo con la colocación de parche hemático para tratamiento oportuno bajo técnica aséptica.

-Nausea y/o vomito persistente que requieran de la administración farmacológica de haloperidol.

-Reacción alérgica severa o anafilaxia por desconocimiento de alergias del propio paciente a alguno de los medicamentos a administrar que progrese y requiera manejo de soporte cardiovascular y ventilatorio.

-Fallo en la técnica de Anestesia y Analgesia regional, con el consecuente cambio en el tratamiento trans y postoperatorio

Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por tanto, en la recolección de datos clínicos usted no enfrenta riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida mediante la codificación de las muestras y de su información.

## **BENEFICIOS POTENCIALES**

La implementación de un esquema analgésico multimodal eficaz en pacientes postoperadas de histerectomía total abdominal, permitirá disminuir las dosis de fármacos intravenosos empleados como rescate y por lo tanto los efectos adversos que derivan de su empleo, además de propiciar la desaparición de las complicaciones asociadas al dolor agudo postoperatorio no controlado, disminuyendo el tiempo total de hospitalización así como la prevalencia de dolor crónico e incrementar la satisfacción, lo cual impacta además en los costos de estancia a la institución y a las pacientes, quienes además podrían acortar el tiempo para la reincorporación a su estado funcional.

Además gracias a su generosa participación, su comunidad se puede beneficiar mucho al encontrar nuevas formas de atender el dolor agudo postoperatorio en histerectomía abdominal.

### **CONSIDERACIONES ECONÓMICAS**

No se cobrará ninguna tarifa por participar en el estudio ni se le hará pago alguno.

### **COMPENSACION**

Si sufre lesiones como punción de duramadre o presenta alguna reacción alérgica, como resultado de su participación en este estudio, nosotros le proporcionaremos el tratamiento inmediato y lo referiremos, en caso de ameritarlo, al especialista médico que requiera. No contamos con presupuesto para financiar compensaciones por lesiones. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán no brinda ningún tipo adicional de compensación para cubrir el daño.

### **ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:**

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio. Por ser un sujeto sano, no requiere estudios o acciones terapéuticas adicionales, y la atención que reciba será la adecuada y oportuna, aún cuando decida no participar.

### **POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:**

Ninguno

### **ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:**

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio a la Dra. Lisette Castro del INCMNSZ (tel 5591934192). La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses, y probablemente sea necesario que realicemos a usted una llamada telefónica durante el transcurso de un año después de la cirugía para recolección de datos relevantes para nuestra investigación.

### ***PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:***

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ). Se le informará a tiempo si nueva información es obtenida que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador o el patrocinador del estudio puede excluirlo del estudio si no se logra otorgar anestesia neuroaxial, se modifique el protocolo de anestesia y analgesia, si faltan datos o registros de importancia, o si existiera punción advertida de duramadre o espinalización del catéter peridural.

El estudio puede ser terminado en forma prematura si se obtienen diferencias significativas entre ambos tratamientos de analgesia postoperatoria (favorecedores ó negativos) dentro de la primera evaluación del protocolo o si se presentan efectos adversos graves o fatales asociados a cualquiera de las maniobras involucradas en el estudio.

Los procedimientos que serán necesarios si usted termina su participación en el estudio son: Se le informará del retiro del estudio de forma verbal y se implementará otra técnica de analgesia con la cual obtenga el beneficio para el control de dolor y satisfacción de cuidados y evolución postoperatoria, misma que se registrará en la base de datos de pérdida de pacientes.

### ***CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN***

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Es posible que su información médica y/o genética pueda ser usada para otros proyectos de investigación

análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que no estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto.

Los códigos que identifican su muestra estarán solo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Solo los investigadores tendrán acceso. Existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley. Será mantenida asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Monitores o auditores del estudio podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre.

El Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición aprobó la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueban y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de ética que supervisa este estudio para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice volver a contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser importante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio

### ***IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:***

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, o si tiene preguntas relacionadas, por favor póngase en contacto con la Dra. Lisette Castro Garcés en el INCMNSZ (teléfono: 5591934192).

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga. Teléfono: 54870900 ext. 6101).

### ***DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO***

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.



Por favor responda las siguientes preguntas

	<b>SÍ</b> <b>(marque</b> <b>por</b> <b>favor)</b>	<b>NO</b> <b>(marque</b> <b>por</b> <b>favor)</b>
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Ha discutido usted otras opciones de tratamiento con el médico participante en el estudio y entiende usted que otras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>SÍ</b>	<b>NO</b>
<b>(marque</b>	<b>(marque</b>
<b>por</b>	<b>por</b>
<b>favor)</b>	<b>favor)</b>

opciones de tratamiento están a su disposición?

- |    |  |                          |                          |
|----|--|--------------------------|--------------------------|
| i. | ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| j. | ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| l. | ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**Declaración del paciente:** Yo, \_\_\_\_\_ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con la Dra. Lisette Castro Garcés en

el INCMNSZ (teléfono:5591934192). Si usted tiene preguntas sobre sus derechos como participante en el estudio, problemas, preocupaciones o preguntas, obtener información, y ofrecer información que puede hablar con el coordinador del Comité de Ética de Investigación de INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga Tel: 54870900. ext 6101). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

\_\_\_\_\_

Nombre del Participante  
Fecha

Firma del Participante

\_\_\_\_\_

Coloque su huella digital si no sabe escribir

\_\_\_\_\_

Nombre del representante legal  
Fecha

\_\_\_\_\_

Firma del representante legal

(si aplica)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombre del Investigador                      Firma del Investigador                      Fecha  
que explicó el documento

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Nombre del Testigo 1                      Firma del Testigo 1                      Fecha  
Relación                      con                      el  
participante: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Nombre del Testigo 2                      Firma del Testigo 2  
Fecha  
Dirección: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Relación                      que                      guarda                      con                      el                      participante:  
\_\_\_\_\_

Lugar                      y  
Fecha: \_\_\_\_\_

**(El presente documento es original y consta de 8 páginas)**

## Hoja de recolección de datos

<b>NOMBRE</b>							
<b>EDAD</b>		<b>REGISTRO</b>		<b>IMC</b>			
<b>DURACION DE LA CIRUGIA</b>					<b>ASA</b>		
<b>TIPO DE ANESTESIA</b>							
<b>COMORBILIDADES</b>							
<b>DOLOR PREVIO</b>					<b>ENA PREVIO</b>		
<b>CANTIDAD DE TRAMADOL EN RESCATES (mg)</b>					<b>NIVEL DE SATISFACCION</b>		
<b>ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA</b>					<b>TELÉFONO</b>		
<b>EVENTOS ADVERSOS</b>							
<b>MANEJO</b>							
<b>ANESTESIÓLOGO</b>					<b>GINECÓLOGO</b>		

	2h	4h	6h	8h	12h	18h	24h
ENA en reposo							
ENA en movimiento							
Rescates							
Náusea							
Vómito							
Mareo							
Prurito							

Ramsay							
Bromage							
Saturación al 21%							
Saturación al 35%							
Somnolencia /Ronquido							
Tasa de infusión							

**Realizó:**

---

—

**Fecha:** \_\_\_\_\_

## Bibliografía

1. Abderrahim N., Benhamou D. L'échelle visuelle analogique est-elle un outil valide et utilisable en routine? *Contre Prat Anesth. Réanim.* 1999 ; 2 : 198-199.
2. Algorithm for the management of postoperative pain in abdominal hysterectomy. PROSPECT. The European society of regional anesthesia & pain therapy. Postoppain.org.
3. Anestesia intradural, epidural y caudal. Richard Brull, Alan J.R. MacFarlane y Vincent W.S. Chan. Miller. *Anestesia*, Capítulo 56, 1684-1720
4. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, et al. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003;97:534-40.
5. Aubrun F., Kalfon F., Mottet P. Adjunctive analgesia with intravenous propacetamol does not reduce morphine-related adverse effects *Br. J. Anaesth.* 2003 ; 90 : 314-319 76.
6. B. Mugabure Bujedo. Actualización en el manejo del prurito inducido por opioides neuraxiales *Rev. Soc. Esp. del Dolor*, Vol. 24, N.o 1, Enero-Febrero 2017
7. Baños J – Nadal X., Capítulo 7. Sistemas opioides y control del dolor. *Neurofarmacología contemporánea.* 2011; 141 – 168.
8. Björkman R., Hallman K.M., Hedner J. Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P *Pain* 1994 ; 57 : 259-264 ).
9. Borendal Wodlin N, et al., Cost-effectiveness of general anesthesia vs spinal anesthesia in fast-track abdominal benign hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:326. e1-7
10. Brandsborg et al. Risk factors for chronic pain after hysterectomy. *Anesthesiology* 2007; 106: 1003 – 1012.
11. Callensen T, et al., Combined epidural – spinal opioid free anaesthesia and analgesia for hysterectomy. *Br J Anaesth* 1999; 8 (6): 881.

12. Cohen S., Raja Srinivasa. Chapter Pain. Goldman – Cecil Medicine. 30. 133 – 143. 25<sup>th</sup> Ed. 2016.
13. Cortazzo M. et al. Chapter 36 Major Opioids and chronic opioid therapy. Practical Management of pain. 5<sup>th</sup> Ed. 2014. 495 – 507
14. Chou R., et al. Guidelines on the management of postoperative pain. The Journal Of Pain, vol 17, No 2, 2016: pp 131 – 157
15. De Oliveira RM, Teno´ rio SB, Tanaka PP, Precoma D. Control of pain trough [sic] epidural block and incidence of cardiac dysrhythmias in postoperative period of thoracic and major abdominal surgical procedures: a comparative study. Rev Bras Anesthesiol 2012;62:1.
16. deLoach L.J., Higgins M.S., Caplan A.B., Stiff J.L. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale Anesth. Analg. 1998 ; 86 : 102-106.
17. Derrier M., Mercatello A. Place des anti-inflammatoires non stéroïdiens en période périopératoire. Intérêt et limites Ann. Fr. Anesth. Reanim. 1997 ; 16 : 498-520.
18. Desjardins P.J., Grossman E.H., Kuss M.E., Talwalker S., Dhadda S., Baum D. The injectable cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium has analgesic activity when administered preoperatively Anesth. Analg. 2001 ; 93 : 721-727.
19. Devys J.-M., Plaud B. La technique chirurgicale influence-t-elle la douleur postopératoire? La douleur postopératoire Cergy-Pontoise: CRI (2001). 25-31.
20. Dickerson. D., Acute pain management. Anesthesiology Clin 32 (2014) 495 – 504.
21. Farnoush Farzi., et. Al. Blind, Controlled Trial Comparing the Effects of Tramadol and Gabapentin as Premedication. Anesth Pain Med . 2016.
22. Finucane B.T., Ganapathy S., Carli F., Pridham J.N., Ong B.Y., Shukla R.C. , y al. Prolonged epidural infusion of ropivacaine (2 mg/mL) after colonic surgery: the impact of adding fentanyl Anesth. Analg. 2001 ; 92 : 1276-1285.



23. Fitzgerald G.A., Patrono C. Drug therapy: the coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 *N. Engl. J. Med.* 2001 ; 345 : 236-242 .
24. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, et al. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32:725–34.
25. Fletcher D. In: *Analgésie balancée Anesthésie-Réanimation. Conférences d'actualisation 1996 Paris: SFAR-Elsevier (1996).* 171-178. Rose D.K., Cohen M.M., Yee D.A. Changing the practice of pain management *Anesth. Analg.* 1997 ; 84 : 764-772
26. Fletcher D., *Farmacología de los opioides. EMC. 2011 Elsevier Masson SAS. Anestesia – Reanimación*
27. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, et al. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med. Res Opin* 2014;30:149-60.
28. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, et al. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med. Res Opin* 2014;30:149-60.
29. Heinberg L., et al. Psychological factors in pelvic/urogenital pain: the influence of site of pain versus sex. *Pain* 108 (2004) 88-94.
30. Henrik Kehlet. PROSPECT: evidence-bases, procedure-specific postoperative pain management. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology.* Vol. 21 N. . pp 149-159, 2007.
31. International Association for the Study of Pain (IASP) 1986.
32. J.T. Santoso et al., Multimodal pain control is associated with reduced hospital stay following open abdominal hysterectomy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 183 (2014) 48–51
33. Ji R., et al. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms?., *TRENDS in neurosciences* 2003, 26; 696 – 705.
34. Jorgensen H., et al., Effect of peri-and postoperative epidural anaesthesia on pain and gastrointestinal function after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 2001; 87: 577-53.

35. Journal of Gastrointestinal Surgery October 2010, Volume 14, Issue 10, pp 1619–1628. The Incidence and Risk Factors of Post-Laparotomy Adhesive Small Bowel Obstruction.
36. Karaman S., et al. Intrathecal morphine: effects on perioperative hemodynamics, postoperative analgesia, and stress response for total abdominal hysterectomy. *Adv Ther.* 2006; 23: 295 – 306.
37. Katz J. et al., Preventive analgesia; quo vadimus\_ *Anesth Analg* 2011; 24: 545 – 50
38. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618-25.
39. Kroon U. et al. Fast-track hysterectomy: a randomized, controlled study. *European Journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology* 151 (2010) 203 – 207
40. Lehmkuhl D, Meissner W, Neugebauer EAM. Evaluation der 'Initiative Schmerzfreie Klinik' zur Qualitätsverbesserung in der postoperativen Schmerztherapie [Article in German]. *Schmerz* 2011;25:508-15.
41. Malhotra S., Shaiq N., Pandhi P. COX-2 inhibitors: a CLASS act or just VIGORously promoted *MedGenMed* 2004 ; 6 : 6 .
42. Mark H. Swartz MD, FACP. Tratado de semiología. Anamnesis y exploración, Capítulo 21, 641-695
43. Martin V. Grady, MD, Edward Mascha .The Effect of Perioperative Intravenous Lidocaine and Ketamine on Recovery After Abdominal Hysterectomy. *Anesthesia & Analgesia* Noviembre 2012 Volumen 115 Numero 5.
44. Mechanisms and Treatment of Postoperative Ileus. Andrew Luckey, MD; Edward Livingston, MD; Yvette Taché, PhD. *Arch Surg.* 2003;138(2):206-214.)
45. MiHye Park, MD<sup>a</sup> and Younghoon Jeon, MD, PhD. Preoperative pregabalin prolongs duration of spinal anesthesia and reduces early postoperative pain. 2016 Sep; 95(36): e4828. Published online 2016

46. Montes A, Roca G, Sabate S, et al. Genetic and clinical factors associated with chronic postsurgical pain after hernia repair, hysterectomy and thoracotomy. A two-year multicenter cohort study. *Anesthesiology* 2015;122:1123-41.
47. Moore A., Collins S., Dawn C., McQuay H. Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review *Pain* 1997 ; 70 : 193-201.
48. Narinder Rawal. Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33:160–171
49. Nayagam H. et al., A prospective randomized double blind study of intrathecal fentanyl and dexmedetomidine added to low dose bupivacaine for spinal anesthesia for lower abdominal surgeries. *Indian J Anaesth*, 2014: 58 (4): 430 – 435
50. Niruthisard; Thewarug Werawataganon; Improving the Analgesic Efficacy of Intrathecal Morphine with Parecoxib After Total Abdominal Hysterectomy. *Anesthesia & Analgesia*. 105(3):822-824, SEP 2007
51. Nuri Deniz et al., Intrathecal morphine reduces postoperative tramadol consumption in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: a randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 834-838.
52. Palmeira et al. Sex pain perception and analgesia. *Rev Bras Anesthesiol* 2011; 61: 814 – 828
53. Péliissier E.P. Comment limiter la douleur des gestes chirurgicaux? *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1998 ; 17 : 613-621 .
54. Pöpping D., et al., Opioids added to local anesthetics for single-shot intrathecal anesthesia in patients undergoing minor surgery: A meta-analysis of randomized trials. *PAIN* 153 (2012) 784 – 793.
55. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2004; 100:1573– 81

56. Price D.D., Bush F.M., Long S., Harkins W. A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales *Pain* 1994 ; 56 : 217-226.
57. Radnovich R, Chapman CR, Gudim JA, et al. Acute pain: effective management requires comprehensive assessment. *Postgrad Med*
58. Radnovich R, Chapman CR, Gudim JA, et al. Acute pain: effective management requires comprehensive assessment. *Postgrad Med* 2014;126:59-72.
59. Rodriguez MJ et al., Comparative study of tramadol versus NSAIDs as intravenous continuous infusion for managing postoperative pain. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 1993; 54 (4): 375 – 383.
60. Scholl R, Bekker A, Babu R. Neuroendocrine and immune responses to surgery. *Internet J Anesthesiol* 2012;30:3.
61. Shea RA, Brookes JA, Dayhoff NE, Keck J. Pain intensity and postoperative pulmonary complications among the elderly after abdominal surgery. *Heart Lung* 2002;31:440-9.
62. Sia. A., et al. Influence of mu-opioid receptor variant on morphine use and self-rated following abdominal hysterectomy. *The journal of Pain*, 14; 10: 1045 – 1052, 2013
63. Sikandar S., Dickenson A., Visceral pain: the ins and outs, the ups and downs. *Curr Op Support Palliat Care* 2012, 6: 17-26
64. Société française d'Anesthésie et de Réanimation Conférence de consensus sur la prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et chez l'enfant *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1998 ; 17 : 445-662.
65. Solomon S.D., Mc Murray J.J., Pfeffer M.A., Wittes J., Fowler R., Finn P. , y al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention *N. Engl. J. Med.* 2005 ; 352 : 1071-1080.
66. Sommer M, de Rijke JM, van Kleef M, et al. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25:267-74.

67. Terman GW, et al. En: Bonica's management of pain. 2001: 73-152.
68. Thomas MA. Pain management – the challenge. *Ochsner J* 2003;5:15-21.
69. Tong Ch. et al. A pain model after gynecologic surgery: the effect of intrathecal and systemic morphine. *International Anesthesia Research Society*. Vol. 103, No 5, 2006.
70. Tong J. Gan, Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesia- analgesia*. 2014.118(1):85-113).
71. Ummenhofer W., et al. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil and sufentanil. *Anesthesiology*. 2000;92:739 – 753.
72. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med* 2010;83:11-25.
73. Varassi G., Marinangeli F., Agro F., Aloe L., de Cillis P., de Nicola A. , y al. A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient-controlled analgesia morphine: analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery *Anesth. Analg.* 1999 ; 88 : 611-616 79.
74. VHA/DOD Clinical Practice Guideline for the Management of Postoperative Pain. Veterans Health Administration Department of Defense . VERSION 1.2 JULY 2001/ UPDATE MAY 2002
75. Viel E. et al. Analgesia postoperatoria en el adulto (excluida la cirugía ambulatoria) EMC. Elsevier. 2007. E-36-396-A-10.
76. Vincent K., Pelvic pain in women: clinical and scientific aspects. *Curr Op Support Palliat Care* 2011, 5: 143 – 149.
77. Wall & Melzack. Capítulo 75. Diferencias de sexo y género en el dolor y su alivio. *Tratado del dolor*. Quinta Ed. 2007. 1213 – 1230
78. Wells N, Pasero C, McCaffery M. Improving the quality of care through pain assessment and management. In: Hughes RG, Ed. *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses*. Rockville, Maryland: Agency for Healthcare Research and Quality, 2008.

79. Zaslansky R, Rothaug J, Chapman CR, et al. PAIN OUT: the making of an international acute pain registry. *Eur J Pain* 2014;20:1090-8.