



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL REGIONAL “GENERAL IGNACIO ZARAGOZA”**

**“EFICACIA DEL PARACETAMOL COMO COADYUVANTE EN EL MANEJO
DEL DOLOR POSTOPERATORIO”**

**TESIS PRESENTADA POR
GENARO MUÑOZ GARCIA
PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ANESTESIÓLOGO**

ASESOR: DRA. MIRNA MAGALI DELGADO CARLO

**FECHA DEL EXAMEN
LUGAR: HOSPITAL REGIONAL “GENERAL IGNACIO ZARAGOZA”**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**EFICACIA DEL PARACETAMOL COMO COADYUVANTE EN EL MANEJO DEL
DOLOR POSTOPERATORIO.**

AGRADECIMIENTOS.

Gracias a mis padres, hermanos, y a mi abuela por todo el apoyo y amor incondicional que me han brindado,.

A mis maestros por guiarme en todo este camino, por su paciencia y dedicación para transmitirme un poco de todo su conocimiento y experiencia.

Índice

Portada	1
Agradecimientos	3
Índice	4
Introducción	5
Antecedentes	6
Planteamiento del problema	13
Justificación	14
Objetivos	15
Hipótesis	16
Criterios	17
Variables	18
Metodología	19
Implicaciones éticas	21
Resultados	22
Discusión	25
Conclusiones	26
Anexo 1	27
Bibliografía	29

Introducción

Según la International Association for the Study of Pain (IASP), el dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular presente o potencial. El Dolor postoperatorio (DPO) es el máximo representante de dolor agudo y se define como un dolor de inicio reciente, duración probablemente limitada que aparece como consecuencia de la estimulación nociceptiva resultante de la intervención quirúrgica cuya característica más destacada es que su intensidad es máxima en las primeras 24 h y disminuye progresivamente. Sada y colaboradores en un hospital de la Cd. De México realizaron un estudio observacional del dolor postoperatorio encontrando que la prevalencia de este es de intensidad moderada, severa e insoportable es muy alta oscilando entre un 47% en la unidad de cuidados postanestésicos hasta un 64% en actividad a las 8:00 a.m. del primer día postoperatorio, lo cual es consistente con resultados de evaluaciones en Estados Unidos de América, Canadá y España. A su arribo a la unidad de recuperación postanestésica 47% de los pacientes presentaron dolor entre moderado, severo e insoportable.

En la actualidad el dolor agudo postoperatorio persiste como un síntoma de elevada prevalencia. En diferentes países se ha demostrado que entre un 20 y un 70% de los pacientes lo padecen, incluyendo pacientes sometidos a cirugía ambulatoria. Hoy en día se considera que el dolor agudo postoperatorio debe ser de 3 o menos en la escala visual análoga para considerar como efectivo el tratamiento tanto en reposo como en actividad.

Existe una amplia variedad de medicamentos útiles para el manejo y control del dolor en el postoperatorio, encabezados por los opioides, analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos, anestésicos locales e incluso dispositivos que regulan su administración. La recomendación más práctica es la asociación de dos analgésicos con mecanismos de acción distintos, con lo cual se puede conseguir una analgesia mayor y además se pueden reducir los efectos indeseables asociados a las dosis de algunos de los fármacos

Antecedentes.

Según la International Association for the Study of Pain (IASP), el dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular presente o potencial.¹ La sociedad americana de anestesiología (ASA) en 1995 definió al dolor postoperatorio como el dolor presente en un paciente quirúrgico a causa de la enfermedad previa, del procedimiento quirúrgico o de una combinación de ambos. En el 2005, El primer documento de consenso del dolor postoperatorio de España, tomo esta definición pero le adjudica el nombre de dolor perioperatorio, dejando así al dolor postoperatorio como aquel que aparece como consecuencia del acto quirúrgico. El Dolor postoperatorio (DPO) es el máximo representante de dolor agudo y se define como un dolor de inicio reciente, duración probablemente limitada que aparece como consecuencia de la estimulación nociceptiva resultante de la intervención quirúrgica cuya característica más destacada es que su intensidad es máxima en las primeras 24 h y disminuye progresivamente.² La analgesia perioperatoria debe realizarse en todos los periodos: Postoperatorio inmediato (primeras 24 horas), Postoperatorio mediato (24-72 horas), Postoperatorio tardío (mayor de 72 horas).³

A pesar del marcado reciente interés por mejorar el manejo del dolor postoperatorio, la evidencia a nivel mundial muestra que su prevalencia de intensidad moderada a severa en pacientes hospitalizados es del 26,0 al 33,0%, y la del dolor severo se ha estimado entre el 8,0 y el 13,0%.⁴ Sada y colaboradores en un hospital de la Cd. De México realizaron un estudio observacional del dolor postoperatorio encontrando que la prevalencia de este es de intensidad moderada, severa e insoportable es muy alta oscilando entre un 47% en la unidad de cuidados postanestésicos hasta un 64% en actividad a las 8:00 a.m. del primer día postoperatorio, lo cual es consistente con resultados de evaluaciones en Estados Unidos de América, Canadá y España. A su arribo a la unidad de recuperación postanestésica 47% de los pacientes presentaron dolor entre moderado, severo e insoportable. Estos resultados se explican al evaluar las pautas analgésicas empleadas. Persiste la tendencia a no emplear opioides por temor y por lo tanto se combinan AINE pese al riesgo de incrementar los efectos adversos sin lograr incrementos en la eficacia analgésica. Un 75% de los pacientes son tratados combinando AINE y no se realiza de manera rutinaria una evaluación de los efectos adversos de los mismos. Además los analgésicos se indican a demanda y no se acostumbra indicar infusiones de los mismos y se emplean a dosis bajas infraterapéuticas. Inclusive hay pacientes a los que no se les indica ningún analgésico en absoluto. Tampoco se ha logrado tener disponibilidad de medicamentos que se puedan combinar como paracetamol i.v. y no contamos con opioides en nuestros hospitales, por lo tanto es más complicado lograr combinaciones efectivas.⁵ Numerosos trabajos llevan a la conclusión de que el tratamiento del DPO es insatisfactorio en la mayoría de los países y esto se debe fundamentalmente a la falta de una organización eficiente que permita aplicar correctamente los recursos disponibles.⁶ Se han

puesto en marcha diferentes iniciativas para el mejoramiento de su control, como la implementación de una escala de calificación numérica denominada «escala visual analógica» (EVA) de 10 números enteros para la medición subjetiva de la intensidad del dolor del paciente. Se plantea que una puntuación de dolor de 4 o más daría lugar a una evaluación integral del dolor y a una rápida intervención por el prestador de atención médica.⁴ La satisfacción del paciente es considerada un indicador confiable y válido de la calidad de la atención. Se encontró que dicha satisfacción con el manejo del dolor posoperatorio se ve afectada por la intensidad del mismo, específicamente por el máximo dolor que percibe el paciente y por la orientación que se proporciona para su manejo.⁷

Las complicaciones postoperatorias causadas por el dolor en los principales sistemas corporales han sido bien descritas. La lesión tisular desencadena una serie de respuestas que pueden causar alteraciones ventilatorias (5,0-25,0% de los pacientes), de la circulación local, gastrointestinales y urinarias, e incluso puede precipitar un infarto o fallo cardiaco. No se pueden olvidar las alteraciones en el metabolismo, las respuestas diencefálicas y corticales, y la ansiedad, el miedo y la depresión que aparecen cuando el dolor no es manejado. Actualmente se sabe que el control adecuado del dolor agudo postoperatorio constituye una de las piedras angulares para conseguir una recuperación postoperatoria acelerada, lo que en términos de gestión implica una disminución de la estancia hospitalaria y, por tanto, de los costos. Además, desde el punto de vista médico implica una disminución de la morbilidad.⁴ Es indudable el beneficio que se obtiene con el tratamiento del dolor postoperatorio. Se afirma que con la apropiada prevención y el adecuado tratamiento de los síntomas postoperatorios, se podría disminuir en un 9,6% la duración media de la estancia postoperatoria tras la anestesia general.⁸

Existen dos mecanismos implicados en la producción del dolor postoperatorio, el primero por una lesión directa sobre las fibras nerviosas de las diferentes estructuras afectadas por la técnica quirúrgica, y la segunda, por la liberación de sustancias algógenas capaces de activar y sensibilizar los nociceptores. La sensación de dolor se produce por la estimulación directa de estas terminaciones nerviosas, pero también la inflamación producida por el procedimiento quirúrgico producirá una sensibilización periférica que aumenta la sensibilidad de estos nociceptores. En este fenómeno de sensibilización periférica participan diversas sustancias, entre ellas y constituyendo unas de las más importantes, las prostaglandinas. Junto con el fenómeno de sensibilización periférica, existe también un fenómeno de sensibilización central, que se produce en las neuronas del asta posterior de la médula espinal. Esta sensibilización central se produciría por la estimulación nociceptiva mantenida sobre estas neuronas, dando lugar a la liberación de neurotransmisores, el flujo mantenido de estos neurotransmisores hace que la membrana neuronal disminuya de manera importante su umbral de excitación, de forma que mínimos estímulos producen grandes descargas en las neuronas del asta posterior. A fin de conseguir la máxima

efectividad, el control de estos dos fenómenos fisiológicos, sensibilización periférica y central, son el objetivo que se busca para lograr un adecuado control del dolor postoperatorio.¹¹

Basándose en esa premisa, es que se considera como la mejor opción terapéutica a la analgesia balanceada o multimodal. Esta trata de combinar diferentes fármacos o técnicas analgésicas con distintos mecanismo de acción y en dosis inferiores a las utilizadas en monoterapia. La finalidad es conseguir una mayor potencia analgésica con menos efectos adversos. Algunos autores mencionan que la utilización de una u otra técnica analgésica depende en gran medida de la intensidad del dolor postoperatorio dando así recomendaciones siguiendo la escalera analgésica de la OMS, la cual refiere que en presencia de un dolor leve, los fármacos más indicados son los analgésicos no opioides, los cuales asociados a opioides débiles son capaces de controlar un dolor de intensidad moderada. Los opioides potentes así como las técnicas de bloqueo nervioso se reservan para el dolor de intensidad elevada. La dosis de metamizol es de 0.5-1 g IV cada 6 h (dosis máxima 4g/día).¹²

Los European Minimum Standards for the Management of Postoperative Pain, en donde se recomienda el empleo de una escala analgésica similar a la de la Organización Mundial de la Salud, donde se indica para la cirugía menor, el uso de paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), opioides débiles, infiltración de la herida con anestésicos locales o el bloqueo nervioso periférico. Para la cirugía moderada, se indica paracetamol o AINE, junto con la infiltración de la herida con anestésicos locales o el bloqueo nervioso periférico más APC (analgesia percutánea continua). En el caso de la cirugía mayor, se recomienda paracetamol/AINE más anestesia epidural más opioide o combinación o APC. La dosis recomendada para el metamizol es de 2g/6-8h.²

El tratamiento de elección para el dolor agudo es la analgesia multimodal, dentro de ella el uso combinado de no opioides y / o AINEs con opiáceos o anestésicos locales, se recomienda por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, ya que proporciona una mayor eficacia analgésica con menores efectos adversos. Analgésicos no opioides, como el paracetamol y el metamizol, son bien reconocidos agentes de la analgesia multimodal en el tratamiento del dolor postoperatorio, lo que permite la reducción de las dosis de opioides en un 40-50%.¹⁴ La efectividad de los AINES en el alivio del dolor y en la reducción del consumo de opioides del período perioperatorio ha sido bien documentada. En una revisión sistematizada, se ha sugerido que la eficacia de los AINE administrados como monoterapia para el manejo del dolor perioperatorio posiblemente sea dependiente del tipo de la extensión y el tipo de la cirugía realizada. Se sugiere que su empleo en combinación con paracetamol disminuye la intensidad del dolor y del consumo de opioides. No obstante a su eficacia en el manejo del dolor asociado a procedimientos quirúrgicos, sus potenciales efectos adversos han condicionado que su empleo sea

cauteloso. En el contexto perioperatorio, el ayuno prolongado y la hipovolemia son factores que posiblemente favorezcan la ocurrencia de gastropatía y nefropatía asociada a su consumo.¹⁵

Recientemente, se han identificado variantes de la COX-1 que provienen del mismo gen y son: (a) COX-3, (b) PCOX-1a y (c) PCOX-1b. Estas dos últimas, son isoformas incompletas o parciales de la COX-1. Con respecto a la COX-3, se ha reportado que el paracetamol inhibe su acción y es posible que éste sea el mecanismo por el cual este fármaco tiene analgesia. La identificación de la COX-3 se ha realizado en modelos caninos; sin embargo, estudios de Western blot realizados en aortas humanas han identificado esta enzima. No obstante a ello, aún falta identificar su papel en la fisiología humana. Actualmente debido a su perfil de seguridad, el paracetamol es considerado como primera línea terapéutica en el tratamiento del dolor por osteoartritis degenerativa. Sin embargo, en dolor postoperatorio la monoterapia con paracetamol posiblemente carezca de utilidad. Por el contrario, diversos estudios han documentado que su utilización en combinación con AINE u opioides disminuye la intensidad del dolor y el consumo de rescates. Este fármaco, carece de los efectos adversos observados tanto en los AINES como en los COXIBS y al parecer puede ser empleado en poblaciones de riesgo. Así mismo, ha demostrado ser un fármaco seguro durante la gestación y la lactancia. Sin embargo, el riesgo de hepatotoxicidad limita su empleo en pacientes con hepatopatías.¹⁴

La evidencia metaanalítica identifica que en comparación con placebo, el paracetamol presenta un efecto analgésico significativo (20%). Este efecto analgésico favorece un menor número de rescates con opioide. El efecto los eventos adversos de los opioides dependen de la dosis administrada; en consecuencia, una menor dosis de opioide se traducirá en la disminución de la ocurrencia de eventos adversos (náusea, vómito, mareo, disfunción intestinal inducida por opioide, delirium en población geriátrica, entre otros). El paracetamol no es un AINE, y que de acuerdo a los diversos parámetros de práctica, puede realizarse combinaciones con AINEs. Sobre ello, vale la pena destacar que la evidencia metaanalítica sugiere que la combinación de paracetamol con AINEs proporciona una mayor analgesia en comparación con paracetamol o AINEs en forma aislada. La analgesia obtenida con paracetamol no es diferente a la observada con cualquier AINEs, y que ambos presentan un ahorro opioide similar. Lo anterior pone en tela de juicio el paradigma que sostiene que los AINEs promueven una mejor analgesia. Por otro lado, debemos considerar que la analgesia que se obtiene con la combinación de AINEs y paracetamol es mayor a la obtenida con ambos grupos de forma aislada.⁷ El paracetamol a dosis de 1 g/4-6 h durante las 24 primeras horas del postoperatorio de cirugía que produce dolor leve a moderado, es seguro y con pocos efectos indeseables. En el transcurso de las primeras 24 horas postoperatorias con esta pauta, el dolor va disminuyendo gradualmente así como la necesidad de analgesia de rescate y las náuseas y vómitos. La satisfacción de los pacientes con esta pauta ha sido alta.¹⁶

El metamizol es otro potente analgésico y antipirético, con escaso poder antiinflamatorio, muy utilizado en España, Rusia, Sudamérica y África, pero no comercializado en Norteamérica, ni Gran Bretaña, por el posible riesgo de agranulocitosis y anemia aplásica. Presenta una acción espasmolítica y una eficacia superior a los salicilatos por lo que está indicado en el dolor postoperatorio moderado-severo y en el de tipo cólico.¹⁷

El mecanismo de acción del metamizol comprende un efecto a nivel periférico, reduciendo la actividad de nociceptores sensibles a la activación de dolor y centralmente al actuar sobre la sustancia gris periacueductal, activando las vías inhibitorias del dolor. La acción central explicaría su efecto antiemético. Algunos estudios proponen que su acción periférica es el principal mecanismo analgésico, inhibiendo de manera reversible las dos isoformas de la ciclooxigenasa COX-1 y COX-2. Se propone que la 4-metilaminoantipirina, su principal metabolito activo, inhibe ambas isoformas; aunque también se ha visto que la dipirona puede inhibir la COX-3. A nivel periférico ocasiona una desensibilización de las terminaciones del nervio trigémino estimuladas por la inflamación neurogénica, lo cual se relaciona con su acción antimigrañosa. A su vez, se ha sugerido que el efecto antinociceptivo periférico también se puede asociar con canales sensibles al ATP, (adenosin triphosphate: adenosín trifosfato) canales de potasio y posiblemente estimulación de la vía L-arginina/NO/cGMP en las neuronas sensoriales. Los efectos centrales y periféricos se asocian, ya que el efecto periférico genera reducción aferente excitatoria al tallo cerebral, generando una acción central. Aunque el mecanismo molecular analgésico y antipirético de la dipirona ha estado en debate por mucho tiempo, se cree que inhibe la ciclooxigenasa, bloqueando la síntesis de tromboxano en las plaquetas y de prostaglandinas E1 y E2. En cuanto a su efecto espasmolítico, se sabe que está relacionado con la formación de las amidas araquidonoles en otros tejidos, que estimulan los receptores canabinoideos. La dipirona puede afectar la permeabilidad de la membrana celular y de los canales iónicos; y, a su vez, podría reducir o inhibir la concentración de los aminoácidos excitatorios o N-metil-D-aspartato, mecanismo importante en la migraña con aura, debido a que en esta patología hay un estado de hiperexcitabilidad neuronal, con mayor concentración de aminoácidos excitatorios en LCR (líquido cefalorraquídeo) como glutamato y aspartato.

En el manejo del dolor agudo tiene varias indicaciones, así: en el dolor posoperatorio muchas publicaciones afirman que este medicamento es eficaz (40%); algunas revisiones Cochrane del equipo de McQuay confirman que incluso una sola dosis de dipirona es eficaz para este tipo de dolor. Diferentes estudios han analizado que otros analgésicos podrían ser eficaces para esta indicación. Se describe que la eficacia de lornoxicam IM 16 mg/día, diclofenaco 150 mg/día, ketoprofeno 200 mg/día y dipirona 3 g/día es muy similar para el dolor posoperatorio agudo; y la eficacia de una dosis única de dipirona es similar a la de los otros analgésicos para esta indicación. Recientemente se ha propuesto que la dipirona es más eficaz que el parecoxib o el paracetamol

parenteral en el tratamiento del dolor posoperatorio. Se plantea que la dipirona 1 g IM tres veces al día es más eficaz que el diclofenaco 75 mg dos veces al día, para esta indicación.¹⁹ En una revisión sistemática su eficacia global se comparó con 400 mg de ibuprofeno y el alivio del 50% del dolor se consiguió en un 73% de los pacientes con 500 mg –1 g oral o 2 g i.m.¹⁷

La dipirona es ampliamente utilizada para proporcionar alivio del dolor posoperatorio por sí misma y en combinación con opioides en varios países. Se ha demostrado la eficacia que tiene la dipirona en el manejo del dolor visceral en pacientes en postoperatorio; siendo la combinación de dipirona con un opioide débil como el tramadol más eficaz que el opioide como la monoterapia. En el posoperatorio de histerectomía, al comparar la dipirona con el tramadol se ha visto que la eficacia es similar.²³ Algunos de sus inconvenientes son los episodios de reacciones alérgicas severas, así como de hipotensión tras su administración i.v.¹⁷ Se ha observado que el uso del metamizol por la vía intravenosa puede producir un descenso abrupto de la presión arterial. Este descenso puede ser explicado porque la activación de la vía óxido nítrico-GMP cíclicocanales de potasio produce vasodilatación. Debe recordarse que la presión arterial está regulada por una serie de procesos fisiológicos de tipo homeostático, y que estos procesos requieren de cierto tiempo para activarse. Por lo tanto, un bolo intravenoso de metamizol puede ocasionar una caída brusca de la presión. Sin embargo, si el metamizol se administra diluido y lentamente, se dará el tiempo necesario para la activación de los procesos homeostáticos y se evitará esta reacción adversa. el metamizol o dipirona es un medicamento eficaz para el tratamiento sintomático del dolor y/o de la fiebre con un perfil costo/beneficio y riesgo/beneficio muy favorable. Si bien existen reportes sobre agranulocitosis asociada al metamizol, el hecho es que la incidencia en México es tan baja, que no aparece en las estadísticas nacionales. La eficacia y seguridad del metamizol están apoyadas sobre bases científicas con respecto a sus mecanismos de acción y grandes estudios epidemiológicos adecuados desde el punto de vista de Medicina Basada en Evidencia. Por lo tanto, se considera al metamizol como un medicamento con una relación riesgo/beneficio adecuada para su uso en nuestro medio.

Su uso solo o combinado con opiáceos y su asociación con falta de control del dolor concuerda con estudios colombianos, en los cuales esta monoterapia es la más empleada y el control del dolor no es adecuado.⁴

La evaluación en terapia multimodal de la combinación paracetamol-metamizol para la mejora del dolor agudo, no se refleja con frecuencia en la bibliografía. La asociación de paracetamol y metamizol es eficaz en la reducción del dolor y en el aumento de la eficacia analgésica, y supone una alternativa eficaz a la combinación de paracetamol y AINE.¹⁰

La analgesia unimodal es insuficiente y las evidencias científicas apoyan la utilización de pautas multimodales. Crews y otros, 1999; Murto y otros 1999; Kissin y otros, 1998 han determinado que

la combinación de agentes analgésicos con diferentes mecanismos de acción, proporcionan una significativa mejoría en el dolor posoperatorio con menor incidencia de efectos colaterales al compararse con cada analgésico por sí solo. Similares resultados encontraron Jeffs, Hall y Morris, en un estudio de comparación de analgesia multimodal; los pacientes en el grupo de combinación de fármacos tuvieron mayor alivio del dolor, lo que confirma que el tratamiento del dolor posoperatorio debe ser multimodal.²¹ La analgesia multimodal consiste en emplear simultáneamente varios fármacos que actúan en diferentes niveles para conseguir la antinocicepción bloqueando mediadores tisulares, mecanismos espinales de nocicepción, modificando la transmisión supraespinal y activando la inhibición descendente. Esta combinación de fármacos actúa por diferentes mecanismos de acción y produce un efecto sinérgico, aumentando su poder o potencia analgésica y mejorando su biodisponibilidad. También permite disminuir las dosis de las drogas empleadas y, de esta forma, reduce la posibilidad de aparición de sus efectos secundarios. Existe un interés creciente en utilizar los antagonistas de los receptores NMDA (ketamina, dextrometorfano), agonistas alfa-2 (clonidina, dexmedetomidina) y corticoides (dexametasona) en combinación con AINE, opiáceos o técnicas locorreregionales.²⁶ Durante las últimas décadas, el control eficaz del dolor en el postoperatorio se ha convertido en una parte esencial de los cuidados perioperatorios, ya que existe una evidencia cada vez mayor de que su adecuado control, junto a otros factores como la movilización y nutrición precoces, no sólo aumenta el confort y la satisfacción de los pacientes, sino que además contribuye a disminuir la morbilidad postoperatoria y en algunos casos reduce la estancia hospitalaria.¹⁸ Por lo que buen manejo del dolor postoperatorio debe de convertirse en una característica fundamental de toda cirugía. Teniendo en cuenta las vías del dolor el mejor manejo está en la analgesia multimodal, dentro de ésta, los opioides en combinación con los AINES han demostrado ser una combinación eficaz. Adaptándose a los medicamentos disponibles por vía parenteral en nuestro medio es que se propone a combinación de metamizol más paracetamol como una alternativa eficaz en el manejo del dolor postoperatorio seguido a la apendicetomía laparoscópica sin un aumento de las reacciones adversas que se le atribuyen principalmente al uso de opioides, en comparación con el uso de metamizol sólo.

Existe una amplia variedad de medicamentos útiles para el manejo y control del dolor en el postoperatorio, encabezados por los opioides, analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos, anestésicos locales e incluso dispositivos que regulan su administración. La recomendación más práctica es la asociación de dos analgésicos con mecanismos de acción distintos, con lo cual se puede conseguir una analgesia mayor y además se pueden reducir los efectos indeseables asociados a las dosis de algunos de los fármacos.²³

Planteamiento del problema

En la actualidad el dolor agudo postoperatorio persiste como un síntoma de elevada prevalencia. En diferentes países se ha demostrado que entre un 20 y un 70% de los pacientes lo padecen, incluyendo pacientes sometidos a cirugía ambulatoria. Hoy en día se considera que el dolor agudo postoperatorio debe ser de 3 o menos en la escala visual análoga para considerar como efectivo el tratamiento tanto en reposo como en actividad.

¿La combinación de paracetamol con metamizol versus metamizol durante el transoperatorio en apendicetomía reducirá el dolor postoperatorio?

Justificación.

La morbilidad postoperatoria es multifactorial, manteniendo una relación con el dolor postoperatorio. Sin embargo un manejo adecuado del dolor postoperatorio, logra disminuir las complicaciones cardiacas y respiratorias hasta 20 %. Un adecuado tratamiento del dolor postoperatorio (DPO) disminuye los tiempos estancia en la unidad de cuidados postoperatorios y de hospitalización, reflejándose en una baja de los costes hospitalarios. Sin embargo, el DPO continua siendo un problema en nuestro país. La semiología del dolor postoperatorio es previsible, por lo que lo ideal es anticiparnos a este y evitar sus complicaciones. Es más fácil la prevención del DPO que su manejo una vez que se presenta. Actualmente persiste el temor al manejo de opiodes y por lo tanto se combinan AINE´s pese a su ya demostrada falta de sinergismo terapéutico, aumento de efectos secundarios y reacciones adversas. Además de su mala indicación médica de acuerdo a la farmacocinética de los mismos al indicarse por razón necesaria no quedando dentro de la ventana terapéutica. En nuestro hospital no se ha logrado tener disponibilidad de medicamentos que se puedan combinar como paracetamol i.v. y opiodes como buprenorfina, oxicodona, morfina, por lo tanto es más complicado lograr combinaciones efectivas. El paracetamol presenta un efecto analgésico significativo hasta el 20% de manera independiente a la asociación de otros, este efecto analgésico favorece un menor número de rescates con opioide. El efecto ahorrador opioide es de suma importancia debido a que los eventos adversos de los opioides dependen de la dosis administrada y así mismo en los costos que implican los mismos. De tal forma que es necesario un abordaje multimodal del dolor que incluya el uso de una combinación de analgésicos con diferentes mecanismo de acción para aumentar el efecto terapéutico sin aumentar los efectos adversos; el paracetamol es un fármaco que promete ser un buen coadyuvante, por lo que es indispensable realizar esta investigación donde se estudiará la asociación del paracetamol con el metamizol para el manejo del DPO.

Objetivos.

Objetivo general.

Comparar la eficacia del paracetamol asociado con metamizol en el transoperatorio versus monoterapia con metamizol en pacientes sujetos a apendicetomía bajo anestesia general balanceada.

Objetivos específicos.

1. Conocer el EVA
2. Determinar la necesidad de medicación analgésica asociada a paracetamol
3. Reconocer efectos adversos

Hipótesis.

Hipótesis de trabajo.

La administración asociada de paracetamol con metamizol versus monoterapia con metamizol durante el transoperatorio en apendicetomía laparoscópica disminuirá el DPO.

Hipótesis alterna.

La administración asociada de paracetamol con metamizol versus monoterapia con metamizol durante el transoperatorio en apendicetomía laparoscópica no disminuirá el DPO.

Hipótesis nula.

La administración asociada de paracetamol con metamizol versus monoterapia con metamizol durante el transoperatorio en apendicetomía laparoscópica no tendrá incidencia en el DPO.

Criterios.

Criterios de inclusión.

1. ASA I y II
2. 18 a 55 años
3. Apendicitis grado I y II
4. Duración cirugía menor a 120 min
5. Apendicetomías por técnica laparoscópicas

Criterios de exclusión.

1. Hipersensibilidad a Paracetamol
2. Hipersensibilidad a metamizol
3. Embarazadas
4. Hepatopatías
5. Farmacodependientes
6. Pacientes con dolor crónico con o sin tratamiento
7. Pacientes en tratamiento con neuromoduladores

Criterios de eliminación.

1. Hipersensibilidad a paracetamol y/o metamizol durante el transoperatorio
2. Analgesia intraoperatoria diferente a paracetamol
3. Cambio de técnica anestésica
4. Cambio de técnica quirúrgica
5. Ingreso a UCI
6. Intubación prolongada

Variables.

Variable	Definición	Medición	Tipo	Análisis estadístico
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Hombre Mujer	Cualitativa	Ji cuadrada
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Años	Cuantitativo	T de Student
Peso	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad	Kg	Cuantitativo	T de Student
Dolor	Experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular presente o potencial	EVA De 0 a 10 Con rescate cuando sea igual o mayor a 5 con Tramadol 1mg/kg	Cuantitativo	T de Student
Estado fisico	Riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente.	ASA I. Paciente sano II. Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. III. Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. IV. Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. V. Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico.	Cuantitativo	T de Student
Apendicitis	inflamación del apéndice cecal o vermiforme, que inicia con obstrucción de la luz apendicular, lo que trae como consecuencia un incremento de la presión intraluminal por el acumulo de moco asociado con poca elasticidad de la serosa.	Clasificación macrosocópica I. Congestiva II. Supurativa III. Necrótica IV. Perforada	Cuantitativa	T de Student
Hipotensión	Tensión arterial media por debajo de 60 mmHg. Se manejará con una carga hidrica calculada a 10 ml/kg.	mmHg	Cuantitativo	T de Student
Tiempo anestésico	Período determinado durante el que se realiza la inducción anestésica hasta el egreso de quirófano.	minutos	Cuantitativo	T de Student

Metodología.

Tamaño de la muestra.

Fórmula de comparación de dos proporciones

$$n = \frac{[Z_{\alpha} \cdot \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} \cdot \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)}$$

Donde:

n= sujetos necesarios en cada una de las muestras

Z_α= Valor de Z correspondiente al riesgo deseado

Z_β= Valor de Z correspondiente al riesgo deseado

p₁= Valor de la proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual.

P₂= Valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica.

p= media de las proporciones p₁ y p₂.

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

Bajo esta formula y calculando una pérdida del 10% la n a tratar será de 87 para cada grupo.

Definición del plan de procesamiento, presentación de la información y recolección de datos.

Se realizará un estudio clínico controlado (experimental, prospectivo, ciego) para conocer la evolución del dolor postoperatorio en pacientes sujetos a cirugías ambulatorias con dolor previsible de leve a moderado. Previa autorización del protocolo por el comité de investigación y ética, la inclusión en el estudio y la firma del consentimiento informado, los pacientes serán distribuidos aleatoriamente (mediante una tabla de números aleatorios) en dos grupos: grupo experimental de 87 pacientes (Grupo PM= terapia combinada paracetamol con metamizol) y grupo control de 87 pacientes (Grupo M= monoterapia con metamizol). Tras anestesia general, cuya inducción será realizada con Fentanilo 3 mcg/kg, Propofol a 2 mg/kg, vecuronio 100 mcg/kg, mantenimiento transanestésico sevoflurano a CAM 0.7 y tasa de fentanilo de 3 a 5 mcg/kg/h; a todos los pacientes incluidos en el estudio se administrará en el transoperatorio metamizol a dosis calculada a 15 mg/kg, 30 minutos antes del final de la cirugía; al grupo en estudio se le administrará durante el transoperatorio Paracetamol IV calculado a 15 mg/kg 30 min antes del final de la cirugía, más metamizol a 15 mg/kg. Posteriormente, a su llegada a recuperación y monitorización de tensión arterial media se evaluará el EVA inmediato (T0), durante su estancia en

recuperación, se evaluará el dolor postoperatorio cada 30 minutos hasta su egreso a las 2 horas, siendo así T1 a los 30 minutos, T2 a los 60 min, T3 a los 90 min y T4 a los 120 min a su egreso, en pacientes con EVA mayor a 5 se les administrará analgesia de rescate con tramadol a dosis calculada a 1mg/kg, en caso de presentarse efectos adversos se requerirá tratamiento sintomático para los mismos en el caso de hipotensión se repondrá una carga hídrica (solución salina al 0.9%) calculada a 10 ml/kg, Se dará por terminado al egreso del paciente de sala de recuperación.

La información será obtenida y registrada mediante la siguiente hoja de recolección de datos.

Datos Generales			No.		
Grupo					
Nombre					Sí=1
Sexo		Edad (años)	0		No=0
peso (kg)	0	ASA			
Grado apendicitis			Tiempo Anestésico (min)		
	T0	T1	T2	T3	T4
EVA	0	0	0	0	0
PAM	0	0	0	0	0
Rescate	0	0	0	0	0
Hipotensión	0	0	0	0	0
Rescate total	0			EVAM	0
Carga total	0			PAMM	0

Cronograma de Gantt

	Marzo 2016	Abril 2016	Mayo 2016	Junio 2016	Julio 2016	Agosto 2016
Elaboración						
Autorización						
Recolección de datos						
Análisis de datos						
Termino						
Divulgación						

Diseño de análisis

Los resultados del presente estudio serán sometidos a estadística descriptiva para variables continuas: tendencia central Media y de dispersión desviación estándar en variables categóricas, porcentajes y proporciones. La estadística inferencial de las variables cuantitativas será a base de t de student para muestras no pareadas o independientes. Y para variables cualitativas Chi cuadrada.

Implicaciones éticas.

Se incluye forma de consentimiento informado (Anexo1)

El presente protocolo se ajusta a los lineamientos internacionales de investigación clínica llamados estándares internacionales de estudios clínicos denominados de “buenas prácticas clínicas” así mismo está apegado al reglamento de investigación en materia de salud de la ley general de salud de los Estados Unidos Mexicanos.

Todo esto para asegurar el adecuado cumplimiento de las buenas prácticas clínicas para estudios farmacéuticos de la comunidad europea (CPM Corning partí of safety in medical products, bríseles 1990) y a la declaración de Helsinki, de 1964, y enmendada por la 29a asamblea medica mundial, Tokio Japón en octubre de 1975; 35a asamblea medica mundial en Venecia Italia en octubre de 1983; 41a asamblea medica mundial Hong Kong septiembre 1989, 48a asamblea general de Somerset West, Sudáfrica octubre 1996, 52a asamblea general de Edimburgo escocia octubre de 2000, y la 59a asamblea general de Seúl corea octubre de 2008, en lo referente a la investigación médica en humano. Haciendo valer además la declaración de ginebra de la asociación médica mundial que vincula al médico con la fórmula de velar solicitadamente y ante todo por la salud del paciente y con el código internacional de ética médica el cual afirma que el médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste la atención médica.

Resultados.

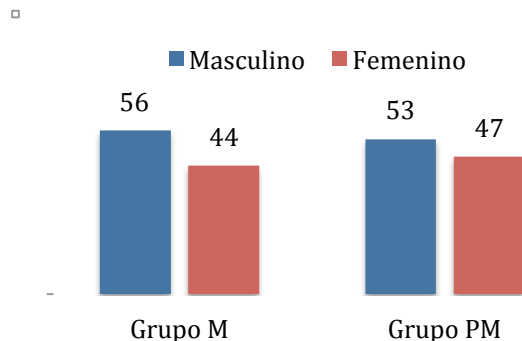
En el presente trabajo se estudiaron a 64 pacientes divididos en 2 grupos de manera aleatorizada. En el grupo M el 44% de los pacientes pertenecían al género femenino y el 56% al masculino (Gráfica 1), la media de edad fue 32.18 SD 8.00 años; en el grupo PM el 47% correspondía al género femenino y el 53% al masculino, la media de edad fue 31.31 SD 6.08 años (Gráfica 2). Tampoco se encontraron diferencias significativas en la distribución por estado físico del ASA (Gráfica 3). En el grupo M el 37.5 % de los pacientes correspondió a apendicitis fase I y el 62.5 % a fase II, con una media en el tiempo anestésico de 71.25 SD 19.09 min; en el grupo PM el 40.62 % se reportó como apendicitis fase I y el 46.87 % como fase II, con una media de tiempo anestésico de 70.78 SD 20.60 min (Gráfica 4).

Tabla 1. Datos demográficos

Variables	Grupo M (n=32)	Grupo PM (n=32)
Edad	32.18 (24.18-40.18)	31.31 (25.23-37.39)
Peso	67.68 (58.06-77.3)	67.56 (57.41-77.71)

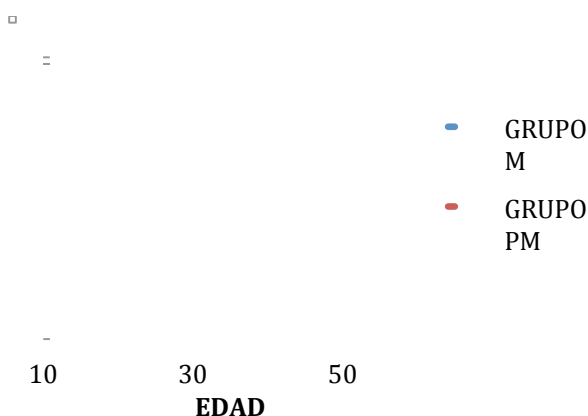
Distribución por edad y peso de la población
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 1. Distribución por género.



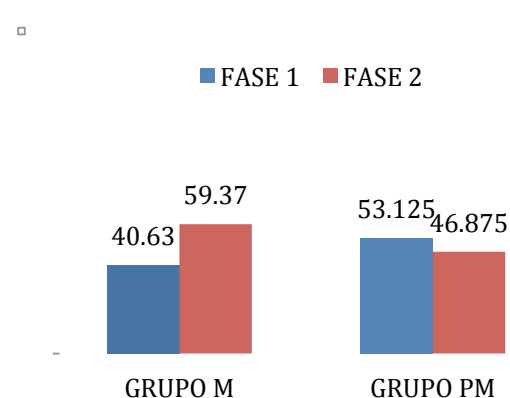
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 2. Distribución por edad



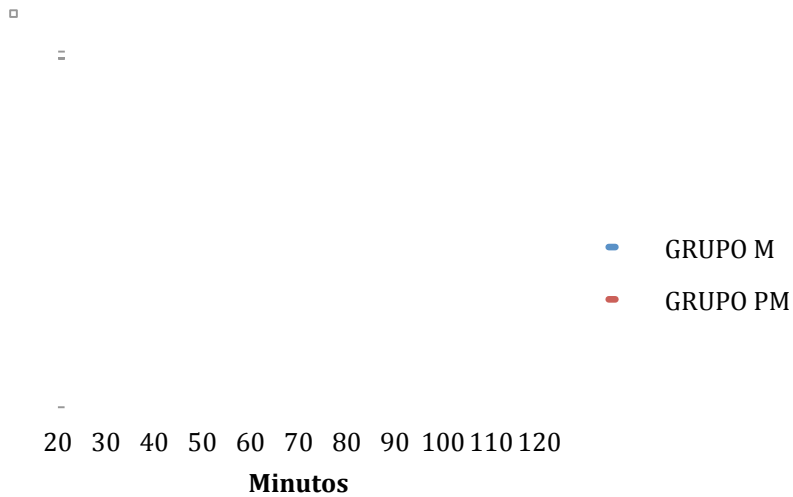
La edad media fue de 32 aproximadamente para los dos grupos
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 3. Estado físico del ASA



Fuente: Hoja de recolección de datos.

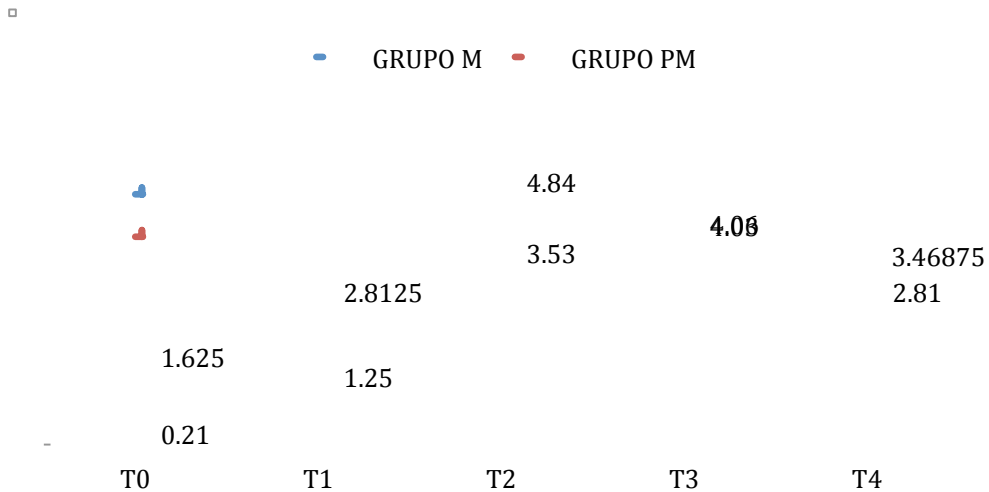
Gráfica 4. Distribución por tiempo anestésico.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

En el grupo M las medias de EVA en los diferentes tiempos fueron para T0= 1.625, T1= 2.81, T2= 4.84, T3= 4.03, T4= 3.46 (Gráfica 5). En el grupo PM las medias de EVA fueron para T0= 0.21, T1= 1.25, T2= 3.53, T4= 3.59. La media general de la EVA fue 2.8 en el grupo PM y 3.35 en el grupo M, Se aplicó la prueba estadística χ^2 para determinar la significancia la cual fue de $p > .005$.

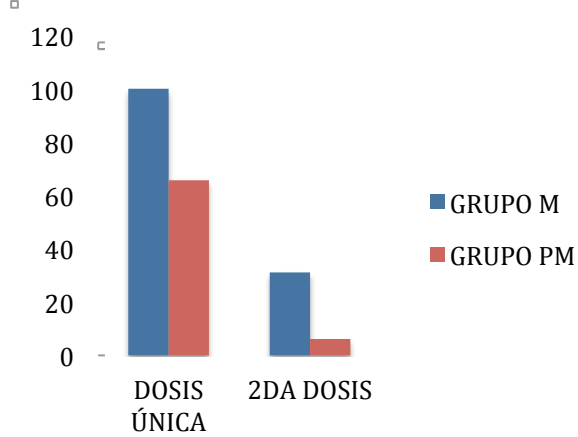
Gráfica 5. Comparación de la EVA por tiempos



Fuente: Hoja de recolección de datos.

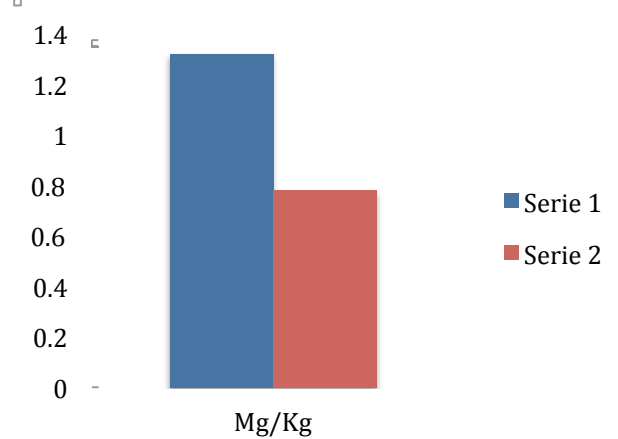
En el grupo M el 100% de los pacientes necesito de una dosis de rescate con opioide, y el 31.25% de una segunda; en comparación con el grupo PM en donde el 65.62% requirió de una dosis de rescate y el 6.25% una segunda, con lo que se supone un ahorro de 35% de opioide. La hipotensión fue la única reacción adversa que se presento en 3.125% del grupo M.

Gráfica 6. Dosis de rescate



Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfica 7. Media dosis ponderal opioide



Fuente: Hoja de recolección de datos

Discusión.

Según nuestros resultados encontramos que la asociación del paracetamol con metamizol versus monoterapia con metamizol en el manejo del dolor postoperatorio reduce de manera significativa el mismo aproximadamente en un 20%. La cirugía elegida, y las características de los pacientes son similares en estudios previos (9,10,16). Estos resultados en cuanto a la mejoría del dolor evaluado con la escala EVA, en el grupo tratado con paracetamol, son similares a los obtenidos en todos estos trabajos citados anteriormente. En todos ellos concluyen que la combinación de paracetamol en estos modelos de dolor agudo postoperatorio es una herramienta eficaz y muestran una reducción en la puntuación de las escalas que valoran el dolor postoperatorio de una manera importante, definida como un puntaje menor de 3 de la EVA. El tiempo de inicio de la administración del paracetamol son también comparables con los anteriores, descartando otro factor que pudiera condicionar una diferencia de la evaluación del dolor a la llegada del paciente a recuperación, encontrando una analgesia eficaz en los primeros 90 minutos.

Por otro lado, la reducción observada en la puntuación de EVA en nuestro trabajo, en el grupo paracetamol, la encontramos en estudios previos, donde la disminución oscila entre un 20-40 % (10).

Aunque la cirugía fue la misma, la fase de apendicitis podría constituir una limitación, al no ser los grupos comparables respecto al tiempo de evolución y al umbral analgésico; también el tiempo anestésico podría establecer una condición, aunque en este estudio no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, no tenemos referencias sobre este como un factor determinante del dolor postoperatorio. En cuanto a los rescates con opioide se puede comprobar con estudios previos que la combinación de opioide, AINE's y paracetamol controlan mejor el dolor, en nuestro estudio determinamos que la media de la EVA por los 4 tiempos en el caso del grupo PM fue de 2.8, con respecto al grupo M fue de 3.4; Sin embargo no se encuentran reportados de manera detallada en estudios previos como se realizaron los mismos, de tal forma que no podemos comparar nuestros resultados del ahorro de opioide en un 35%, aunque si se reporta en la literatura el mismo del 20 al 40% (9).

Tampoco existe un reporte preciso de los efectos adversos, lo que nos condiciona las comparaciones con estudios previos, de tal manera que no podemos concluir que la hipotensión como efecto adverso del metamizol sea común. La incidencias de estas reacciones adversas no presenta diferencias en el tratamiento del metamizol más tramadol en comparación con el metamizol en monoterapia (2).

Esta mejoría analgésica se podría explicar por la combinación de fármacos con distintos mecanismos de acción con el fin de producir un sinergismo, sumando sus efectos, sin aumentar los efectos adversos de los mismos.

Conclusiones

El paracetamol tiene un papel muy importante como coadyuvante del dolor postoperatorio leve y moderado, reduciendo la dosis de AINE, y de opioide.

La combinación del paracetamol con el metamizol es eficaz para el manejo del dolor postoperatorio ya que al ser dos medicamentos con mecanismo de acción diferente la sinergia que resulta en un aumento de la eficiencia analgésica y secundario a ello una disminución del dolor, es una combinación segura que no presenta importantes reacciones adversas, de este modo reduciremos la estancia en UCPA, disminuirá el consumo de opioide y de AINE's, así como la disminución de morbimortalidad , reduciendo costes para la institución.

Sin embargo es necesario realizar más estudios con una población más grande para obtener resultados más concluyentes.

Anexo 1

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Consentimiento de servicio de anestesiología

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo:

Eficacia del paracetamol como coadyuvante en el manejo del dolor postoperatorio.

Investigador principal: Dra. Mirna Magali Delgado Carlo, Médico adscrito al servicio de anestesiología y titular de la cátedra de anestesiología. Dr. Genaro Muñoz García. Residente de 3er año del servicio de anestesiología.

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Regional General Ignacio Zaragoza ISSSTE.

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

Descripción del estudio:

Se realiza un estudio clínico controlado (prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorizado, ciego) en paciente a quienes se realizaran apendicectomía laparoscópica registrando la evaluación del dolor postoperatorio, obtenidos por medio del uso de paracetamol

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

La morbilidad postoperatoria es multifactorial, manteniendo una relación con el dolor postoperatorio. Sin embargo un manejo adecuado del dolor postoperatorio, logra disminuir las complicaciones cardiacas y respiratorias hasta 20 %. Un adecuado tratamiento del dolor postoperatorio (DPO) disminuye los tiempos estancia en la unidad de cuidados postoperatorios y de hospitalización.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Comparar la eficacia del paracetamol asociado con metamizol en el transoperatorio versus monoterapia con metamizol en pacientes sujetos a apendicetomía bajo anestesia general balanceada.

RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

En el presente estudio solamente se toman como riesgos asociados todos aquellos impredecibles sobre todo los asociados a efectos adversos propios de los medicamentos o reacciones anafilácticas, como reacciones simpáticas que pudieran comprometer a un paciente.

ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el

Investigador responsable no se lo solicite-, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa a este documento.

Bibliografía.

1. International Association for the Study of Pain (IASP). Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. 2011
2. Santeularia VM, Catala PE, et al, Nuevas tendencias en el tratamiento del dolor postoperatorio en cirugía general y digestiva. Cirugía Española, Elsevier, 2009; 86(2): 63-71.
3. González MN, Analgesia multimodal postoperatoria, Revista Sociedad Española Dolor, Venezuela, 2004.
4. Machado AJ, Machado DM, Calderón FV, et, al., ¿Estamos controlando el dolor postquirúrgico?, Revista Colombiana de Anestesiología, Colombia, 2013, 41(2):132-138.
5. Sada OT, et, al., Prevalencia del dolor postoperatorio en cirugía electiva de pacientes del hospital de especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI IMSS; Revista Sociedad Española Dolor, México, 2011; 18: 91-97.
6. Vidal MA; et, al. Estudio Observacional sobre el dolor postoperatorio leve o moderado desde el punto de vista del anestesiólogo en España. PATHOS, Revista Sociedad Española Dolor, España, 2007,8:550-567.
7. Moreno-Monsiváis MG, Muñoz-Rodríguez MR, Interrial-Guzmán MG. Satisfacción con el manejo del dolor posoperatorio en pacientes hospitalizados. Aquichan. 2014; 14 (4): 460-472.
8. Muñoz BF, Complicaciones del dolor postoperatorio, Rev. Soc. Esp. España, 2001; 194-211.
9. Covarrubias GA, El dolor agudo perioperatorio y el paracetamol: una visión basada en la evidencia;, et,al. Revista Mexicana de Anestesiología, México, 2013; 36:47-55.
10. García RM, et al, Eficacia de la asociación de paracetamol-metamizol vs paracetamol-dexkeoprofeno en manejo dolor agudo postoperatorio, Revista sociedad española dolor, España, 2013; 20: 279-284.
11. Pyati S, Gan T. Perioperative Pain Management. CNS Drugs 2007;21(3): 185-211.
12. Zaragoza F, Landa I, Larrainzar R, et al. Dolor Postoperatorio: Primer Documento Consenso. España. 2005
13. Żukowski M, Katarzyna K. Safety of metamizol and paracetamol for acute pain treatment Anaesthesiology Intensive Therapy, 2009,XLI,3; 141-145
14. Covarrubias GA, Manejo farmacológico del dolor perioperatorio, Revista Mexicana de Anestesiología, México, 2007; (30) 240-245
15. Covarrubias GA, El manejo del dolor agudo postoperatorio: una década de experiencias, Revista Mexicana de Anestesiología, México 2013 (16) 179-182.
16. Torres LM, Estudio observacional sobre el dolor Postoperatorio leve o moderado. Evaluación del tratamiento con paracetamol IV, Revista Sociedad Española dolor, España 2008.
17. Mugabure BB, et al. Estrategias para el abordaje multimodal del dolor y de la recuperación postoperatoria, Revista Española Anestesiología y Reanimación, España, 2007 (54): 29-40.

18. Montes A et al. Tratamiento del dolor postoperatorio: de la Unidad de Dolor Agudo al Programa de Gestión del Dolor Postoperatorio Rev. Soc. Esp. del Dolor, Vol. 14, N.o 5, Junio-Julio 2007
19. Buitrago GT, et al, Dipirone: ¿Beneficios subestimados o riesgos sobredimensionados? Revisión de la literatura. Rev. Colomb. Cienc. Quimi. Farm, Bogotá 2014; (43) 173-195.
20. Palma QJ, Campos LM, Consenso de un grupo de expertos mexicanos. Eficacia y seguridad del Metamizol (Dipirone). Gaceta Médica de México, México 2004 (140) 99-102.
21. Guzmán MJ, Multimodal analgesia with ketamine, dipyron and tramadol association in emergency surgery, Rev Cubana de Medicina Militar, Cuba 2014, 43(2) 140-147.
22. Rosa DJ, et al, Aspectos básicos del dolor postoperatorio y la analgesia multimodal preventiva, Revista Mexicana Anestesiología, Mexico 2014, (37) 18-26.
23. Machado AJ, et al, Control of Postoperative Pain in Patients in a Tertiary Hospital, Rev Med, Bogotá, 2013 (21) 46-53.