

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
(UNAN – MANAGUA)
HOSPITAL ESCUELA DR. ROBERTO CALDERÓN GUTIÉRREZ



TESIS MONOGRÁFICA PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

Dosis única de tramadol más dexketoprofeno oral versus paracetamol como analgesia preventiva en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva: Un ensayo clínico controlado aleatorizado ciego simple en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2020.

Autor:

Dr. José Luis Villavicencio
Residente de anestesiología

Tutor:

Dr. Carlos Acevedo
Especialista en Anestesiología

Asesor metodológico:

Dr. Steven Cuadra, Msc., MD., LicMed., PhD.

Managua, febrero 2021

OPINION DEL TUTOR

En la actualidad se reconocen muchas alternativas analgésicas viables para el manejo del dolor postoperatorio con la finalidad de disminuir la morbilidad ocasionada por la cronificación del dolor y la mala forma de tratarlo, sin embargo, definir cuál de las combinaciones de analgesia multimodal resulta eficaz y segura es la interrogante que aún nos hacemos.

En lo particular el dolor posterior a un procedimiento quirúrgico es intensional por el trauma que ocasiona una incisión cutánea y la resección de órganos o estructuras del cuerpo puede ser de intensidad variable hasta ser incapacitante, esto hace posible que una de las estrategias a utilizar sea que disminuyamos la sensibilización de los nociceptores que intervienen en el mecanismo de producción del dolor antes que ocurra el estímulo y consigo la liberación de neurotransmisores son los objetivos de realizar analgesia multimodal preventiva.

El dexketoprofeno trometamol inhibe la biosíntesis de prostaglandinas que son mediadores de los procesos inflamatorios que interactúan con las enzimas ciclooxigenasa y lipooxigenasa obteniendo un potente efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético. Es muy bien tolerado, menos gastro lesivo, de los pocos analgésicos no esteroideos útiles para los dolores de intensidad moderada o muy alta.

El tramadol es un analgésico opiáceo débil, sintético, con un mecanismo de acción en dos vías; la primera inhibiendo la recaptación de norepinefrina y serotonina, la segunda través de la unión a los receptores miu que actúan directamente en la columna vertebral parte del sistema nervioso central.

La combinación de estas drogas analgésica con diferentes mecanismos de acción pretende el control del dolor post operatorio en las cirugías de colecistectomía laparoscópica realizadas en nuestro centro hospitalario, conociendo de antemano que la incidencia del dolor sobrepasa fácilmente el cincuenta por ciento de los pacientes. Las conclusiones del presente ensayo clínico nos dejarán evidencias si es beneficioso su utilización en la población.

Dr. Carlos A. Acevedo Blandón
Médico Anestesiólogo

DEDICATORIA

A Dios fuente de luz y sabiduría que me permite culminar este trabajo y me brinda el maravilloso regalo de la vida.

A mi madre y padre, que con firmeza y afecto me inculcaron honor, disciplina y todos los valores que me han llevado a ser quien soy.

A mi esposa, fuente inagotable de amor, comprensión y apoyo constante en el desarrollo de mis labores y mi vida.

Dr. José Luis Villavicencio Bermúdez

AGRADECIMIENTO

Al equipo de anesthesiólogos del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez que durante mi preparación profesional aportaron las técnicas, metodología y conocimientos necesarios para que el resultado fuese médicos anesthesiólogos con valores, principios y prácticas de alta calidad.

A los pacientes porque sin su consentimiento no es posible construir nuevas habilidades y técnicas que perfeccionan el ejercicio médico en nuestra institución.

Al Dr. Carlos Acevedo por su acompañamiento y sistematización en el estudio realizado.

Dr. José Luis Villavicencio Bermúdez

RESUMEN

Con el propósito de evaluar la eficacia y seguridad de la administración de dosis única de tramadol más dexketoprofeno oral versus paracetamol, como analgesia preventiva para el control del dolor postquirúrgico en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, se llevó a cabo un ensayo clínico controlado aleatorizado simple ciego con pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, entre el 1 de septiembre y el 31 de diciembre del 2020. Se comparó el nivel de dolor y necesidad de analgesia de rescate, así como las reacciones adversas y complicaciones en 70 pacientes que recibieron dexketoprofeno más tramadol (grupo de estudio) y 71 pacientes que recibieron paracetamol (grupo control). Se observó que los pacientes que integraron el grupo de estudio fueron comparables con los pacientes del grupo control, respecto a las características sociodemográficas, hábitos y morbilidad crónica. Por lo que se concluye, que ninguna de estas características influyó en los resultados observados. El presente estudio mostró que la combinación tramadol más dexketoprofeno en dosis oral única es más eficaz que la administración de paracetamol oral para el control del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica. El nivel del dolor fue significativamente menor en el grupo que recibió tramadol más dexketoprofeno (grupo de estudio). También la proporción de casos que requirió analgesia de rescate fue significativamente menor en el grupo que recibió tramadol más dexketoprofeno (grupo de estudio) en comparación con el grupo que recibió paracetamol. La seguridad de la administración como analgesia preventiva en dosis única de tramadol más dexketoprofeno es similar o ligeramente menor (pero sin significancia estadística) en comparación con pacientes que reciben paracetamol oral (grupo de control). La frecuencia de reacciones adversas no fue significativamente diferente en el grupo que recibió tramadol más dexketoprofeno (grupo de estudio) con respecto al grupo que recibió paracetamol (grupo de control). No se presentaron complicaciones asociadas al fármaco en ningún paciente de los dos grupos.

ÍNDICE

RESUMEN	5
ÍNDICE.....	6
INTRODUCCIÓN.....	9
ANTECEDENTES	11
Antecedentes internacionales.....	11
Antecedentes nacionales	13
JUSTIFICACIÓN.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
Formulación del problema.....	15
Preguntas de sistematización	15
OBJETIVOS.....	16
Objetivo general.....	16
Objetivos específicos	16
HIPÓTESIS	17
MARCO TEÓRICO	18
Comportamiento del dolor postquirúrgico en el paciente sometido a colecistectomía laparoscópica	18
Conceptos claves de analgesia preventiva	19
Aspectos claves de la Farmacología del dexketoprofeno, tramadol y paracetamol	21
Tramadol	21
Dexketoprofeno	24

Paracetamol.....	26
Evaluación del dolor postquirúrgico.....	27
Escalas de medición	27
DISEÑO METODOLÓGICO	29
Área de estudio	29
Período de estudio.....	29
Tipo de estudio (Diseño).....	29
Población y muestra.....	29
El universo.....	29
Muestra	30
Tipo de muestreo.....	30
Determinación del tamaño de la muestra	30
Pacientes y criterios de selección.....	31
Criterios de inclusión	31
Criterios de exclusión.....	31
Técnicas y procedimientos para recolectar la información.....	33
Fuente de información.....	33
Instrumento de Recolección de la información.....	33
Asignación de la intervención	34
Intervención.....	34
Evaluación de las variables respuestas o resultados.....	35
Técnicas y procedimientos para el análisis y procesamiento de la Información	36
Creación de la base de datos	36
Estadística descriptiva.....	36
Estadística Analítica.....	37

Consideraciones éticas	38
Listado de variables	39
RESULTADOS	41
ANALISIS DE RESULTADOS.....	44
CONCLUSIONES.....	48
RECOMENDACIONES	49
BIBLIOGRAFÍA	50
ANEXOS	53
Instrumento de recolección.....	53
Cuadros y gráficos	56

INTRODUCCIÓN

El tratamiento inadecuado del dolor postoperatorio en la colecistectomía laparoscópica (CL) puede tener consecuencias negativas, como la movilización tardía, con el consiguiente retraso en el alta, desarrollo de dolor crónico y aumento de los costos del tratamiento. (1)

Es difícil lograr un alivio adecuado del dolor posoperatorio con monoterapia y ahora se acepta la analgesia multimodal como la piedra angular de un tratamiento eficaz del dolor. En los últimos años se ha recomendado la analgesia multimodal para combinar los efectos aditivos y sinérgicos de diferentes analgésicos, con menos efectos adversos y una analgesia más eficaz. La combinación de analgésicos con diversos mecanismos de acción y posibles efectos sinérgicos significa que se puede cubrir un espectro más amplio de dolor y se pueden administrar dosis más bajas de componentes de un solo fármaco, mejorando así la eficacia y minimizando los eventos adversos (EA). (2)

Se ha demostrado que la analgesia preventiva, con los analgésicos administrados antes de la lesión disminuyen la sensibilización central y, por lo tanto, el dolor postoperatorio de manera muy significativa en comparación con los analgésicos administrados después de la lesión. El efecto de la analgesia preventiva es prevenir o reducir el desarrollo de cualquier "recuerdo" del estímulo doloroso en el sistema nervioso. (3)

El dexketoprofeno (DKP) es un conocido inhibidor de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2) con eficacia analgésica y antiinflamatoria probada en un amplio espectro de síndromes de dolor agudo; parece ser tan eficaz como la dosis doble de ketoprofeno racémico, pero con un inicio de analgesia más rápido. Su rápido inicio de acción y su perfil farmacocinético favorable se ven reforzados por su formulación como sal de trometamol, que tiene una mayor biodisponibilidad en comparación con el fármaco libre. La rápida disolución y absorción (t_{max} entre 0,25 y 0,75 horas) aseguran una rápida acción, que es crucial para el tratamiento eficaz del dolor agudo. La eficacia de DKP se complementa con su perfil de seguridad

favorable con datos clínicos que muestran un perfil de EA similar al de los AINE de nueva generación. (4)

El tramadol (TRAM), un agonista del receptor opioide μ , inhibidor de la recaptación de norepinefrina y serotonina, es un analgésico de acción central y también muestra un efecto analgésico local y periférico. Se cree que sus mecanismos opioides y no opioides actúan de forma sinérgica sobre las vías inhibitoras descendentes del sistema nervioso central. La eficacia analgésica de TRAM se complementa con una larga duración de acción (semivida alrededor de 6 horas) y con un perfil de seguridad que favorece a TRAM frente a otros opioides. (5)

Múltiples ensayos clínicos han indicado que la combinación de dexketoprofeno y tramadol es una alternativa analgésica eficaz para el control del dolor agudo de moderado a severo. Esta combinación ofrece una serie de ventajas importantes que incluyen: eficacia y tolerabilidad probadas con una reducción general del 25% en la dosis de opioides, mejor cumplimiento y un modo de administración conveniente. (6)

Las comparaciones directas de fármacos recién lanzados con fármacos más antiguos rara vez se realizan en ensayos clínicos, aunque este tipo de evidencia es valiosa para mejorar la idoneidad de la farmacoterapia en la práctica clínica. Esta falta de datos puede dificultar que los médicos determinen la opción terapéutica óptima. Para proporcionar una comparación significativa de las capacidades analgésicas de la combinación fija de dexketoprofeno y tramadol, se incluyó en este estudio como alternativa de comparación una dosis oral única de paracetamol.

ANTECEDENTES

Antecedentes internacionales

Boccaro et al (2005) compararon propacetamol (P) y ketoprofeno (K) perioperatorios para proporcionar analgesia después de la colecistectomía laparoscópica. Los investigadores evaluaron 104 pacientes ASA I-II, sin analgésicos preoperatorios, que estaban programados para ser sometidos a colecistectomía laparoscópica. La anestesia se estandarizó con propofol, fentanilo, atracurio, isoflurano y N₂O al 50%. Se infundió ketoprofeno 100 mg o propacetamol 2 g en solución salina (una unidad de 100 ml de solución salina en 10 min) de forma ciega y aleatoria. Los pacientes recibieron ketoprofeno (grupo K1) o propacetamol (grupo P1) antes de la inducción de la anestesia y solución salina después de la cirugía, o solución salina antes de la cirugía y ketoprofeno (grupo K2) o propacetamol (grupo P2) después de la cirugía. Se registraron puntuaciones de la EVA postoperatoria durante 24 h. Si la EVA era > 3, se infundió una segunda dosis (placebo, ketoprofeno o propacetamol). Nalbufina 0,2 mg kg⁻¹ I.V. se administró como analgésico de rescate si la EVA era > 5. Los autores investigaron un total de 98 pacientes. El número de pacientes que no requirió el segundo analgésico fue mayor en K1 (33,5%) que en los demás (K2 0%, P1 0%, P2 7,5%). Las puntuaciones de la EVA fueron significativamente más bajas en K1 (P = 0,001), con menos consumo de nalbufina en comparación con P1. Los autores concluyeron que la administración preoperatoria de ketoprofeno mejora la analgesia posoperatoria después de la colecistectomía laparoscópica en comparación con su administración posoperatoria y el propacetamol pre y posoperatorio. (7)

Chandra Saha et al (2011) publicaron los resultados de un estudio cuyo objetivo fue evaluar el efecto del paracetamol oral preventivo en la reducción de la dosis de opioides posoperatorios y la frecuencia de náuseas y vómitos. Los autores investigaron cincuenta pacientes de estado físico ASA I y II, rango de edad 16-50 años e IMC 18.5-24.9, quienes fueron seleccionados al azar mediante el método de muestreo de tarjetas. Se dividieron

igualmente en dos grupos de 25 pacientes en cada grupo. El grupo I recibió vitamina, el grupo II recibió 1 g de paracetamol oral 60 minutos antes de la cirugía. En la sala de recuperación se midió a las 1, 6, 12 y 24 horas el consumo de opioides y la frecuencia de náuseas, vómitos. Los investigadores encontraron que la cantidad total de petidina¹ necesaria fue significativamente menor en el grupo de estudio que en el grupo control ($p = 0,012$). Las puntuaciones de dolor fueron comparativamente bajas en el grupo de estudio que en el grupo de control. La frecuencia de las náuseas a las 6 y 12 horas fue mucho menor en el grupo de estudio que en el grupo de control. La mayoría (80%) de Los pacientes del grupo de control demandaron analgésico de rescate (petidina) después de la operación en lugar de sólo el 8% del grupo control ($p = 0,014$). Los investigadores concluyeron que el paracetamol preventivo reduce la intensidad del dolor posoperatorio y los requerimientos de petidina en gran medida sin efectos secundarios significativos. (8)

Caliskan et al (2018) publicaron los resultados de un estudio que tuvo por objetivo comparar los efectos del paracetamol y el dexketoprofeno intravenosos sobre la analgesia posoperatoria, el consumo de tramadol y los efectos secundarios después de septoplastia. Los autores incluyeron en este estudio 72 pacientes (de 18 a 65 años) que se habían sometido a una septoplastía electiva desde agosto de 2013 hasta enero de 2015 en la Facultad de Medicina de la Universidad de Baskent, en el Departamento de Clínicas de Anestesiología y Reanimación. Los investigadores encontraron que las puntuaciones de dolor en el grupo de dexketoprofeno fueron significativamente más bajas en la recuperación, a los 15 y 30 minutos y a las dos horas ($p < 0,05$). Las puntuaciones de dolor no tuvieron diferencias en otros momentos. El consumo de tramadol en el período de recuperación fue significativamente menor en el grupo de dexketoprofeno, pero el consumo acumulado de tramadol no difirió entre los grupos. La incidencia de náuseas fue menor pero no estadísticamente significativa en el grupo de dexketoprofeno a los 15 y 30 minutos y dos horas. (9)

¹ La petidina, generalmente conocida como meperidina, es un narcótico analgésico que actúa como depresor del sistema nervioso central y se utiliza para aliviar el dolor de intensidad media o alta. La petidina pertenece al grupo de los opioides sintéticos, más concretamente a la familia de las fenilpiperidinas.

Antecedentes nacionales

Ocampo y Ruiz (2012) realizaron un estudio comparativo, “Dipirona vs Tramadol en analgesia preventiva en pacientes con colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general en el hospital escuela Antonio Lenin Fonseca”, donde se observó la eficacia analgésica en ambos grupos de estudio para el manejo del dolor postoperatorio donde se ubicó el dolor con un EVAD ≤ 3 . No requirieron analgesia de rescate y se observó estabilidad hemodinámica en ambos grupos de estudio. (10)

Zúñiga, et al. (2015) realizaron un ensayo clínico, ciego simple, aleatorizado con una muestra de 20 para cada grupo, el grupo experimental con ketamina y un grupo control con Dexketoprofeno en Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca. Los autores concluyeron que el agregar ketamina a 25mg/kg no produce una mayor analgesia que el dexketoprofeno y los riesgos de efectos adversos son los propios conocidos de la ketamina. (11)

Cerda et al. (2016) realizaron un ensayo clínico, aleatorio, ciego, “Analgesia preventiva: ketorolaco vs tramadol en histerectomía abdominal, en el hospital Bertha Calderón Roque”, evaluaron un total de 28 pacientes, se observó que ambos fármacos en estudio tuvieron analgesia eficiente, ubicando el dolor con un EVA ≤ 3 , con pocas reacciones adversas de dichos fármacos. (12)

JUSTIFICACIÓN

La colecistectomía laparoscópica es el tratamiento principal de la enfermedad biliar benigna. El dolor sigue siendo un problema importante después de la colecistectomía laparoscópica. Sin embargo, existen variaciones significativas en los protocolos analgésicos, por lo que es necesario un enfoque unificado para proporcionar intervenciones estandarizadas para reducir el dolor.

Dicha estandarización debe basarse en evidencia de alta calidad, y en la medida de lo posible a partir de estudios locales validados. A pesar de esta necesidad, la información sobre diferentes alternativas analgésicas es muy limitada en países como Nicaragua.

La analgesia preventiva ha sido propuesta e investigada como una de las alternativas más efectivas y se ha acumulado una vasta evidencia de su utilidad en referencia a múltiples fármacos. Un régimen propuesto es la combinación de dexketoprofeno más tramadol. A pesar de que ha sido demostrado su eficacia como analgesia preventiva, la información es poca sobre su uso en el contexto de la colecistectomía laparoscópica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Formulación del problema

¿Cuál es la eficacia y seguridad de la administración de dosis única de tramadol más dexketoprofeno oral versus paracetamol, como analgesia preventiva para el control del dolor postquirúrgico en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, el 1 de septiembre y el 31 de diciembre del 2020?

Preguntas de sistematización

1. ¿Cuáles son las características generales de los pacientes en estudio?
2. ¿Es el nivel de dolor en las primeras 4 horas postquirúrgicas significativamente menor en pacientes que reciben analgesia preventiva con dexketoprofeno más tramadol (grupo de estudio) en comparación con los pacientes que reciben paracetamol (grupo de control)?
3. ¿Existen diferencias significativas en cuanto a la proporción de pacientes que requieren rescate analgésico en las primeras 4 horas postquirúrgica entre el grupo de estudio y el grupo de control?
4. ¿Existen diferencias significativas en cuanto a la ocurrencia de reacciones adversas asociadas al fármaco y/o complicaciones entre el grupo estudio y el grupo de control?
5. ¿Qué factores relacionados con el paciente, la cirugía o la anestesia influyen en la eficacia y seguridad observada para el control del dolor postoperatorio?

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la eficacia y seguridad de la administración de dosis única de tramadol más dexketoprofeno oral versus paracetamol, como analgesia preventiva para el control del dolor postquirúrgico en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, el 1 de septiembre y el 31 de diciembre del 2020.

Objetivos específicos

1. Describir las características generales de los grupos en estudio.
2. Determinar si el nivel de dolor en las primeras 4 horas postquirúrgicas es significativamente menor en pacientes que reciben analgesia preventiva con tramadol (grupo de estudio) más dexketoprofeno en comparación con los pacientes que reciben paracetamol (grupo de control).
3. Establecer si existen diferencias significativas en cuanto a la proporción de pacientes que requieren rescate analgésico en las primeras 4 horas postquirúrgica entre el grupo de estudio y el grupo de control.
4. Comparar la ocurrencia de reacciones adversas asociadas al fármaco y/o complicaciones entre el grupo estudio y el grupo de control.

HIPÓTESIS

1. La eficacia del control del dolor postoperatorio es mayor en los pacientes que reciben como analgesia preventiva la administración oral en dosis única de tramadol más dexketoprofeno en comparación con pacientes que reciben paracetamol oral (grupo de control).
 - Hay diferencias significativas en cuanto al nivel del dolor en las primeras 4 horas entre el grupo de estudio y el grupo de control.
 - Hay diferencias significativas en cuanto a la proporción de casos que requieren analgesia de rescate en las primeras 4 horas entre el grupo de estudio y el grupo de control.

2. La seguridad de la administración como analgesia preventiva en dosis única de tramadol más dexketoprofeno es similar en comparación con pacientes que reciben paracetamol oral (grupo de control).
 - La frecuencia de reacciones adversas y complicaciones asociadas al fármaco es similar entre los grupos investigados.
 - La proporción de casos con alteraciones hemodinámicas es similar entre los grupos investigados.

MARCO TEÓRICO

Comportamiento del dolor postquirúrgico en el paciente sometido a colecistectomía laparoscópica

A pesar de los muchos avances en la colecistectomía laparoscópica, el dolor posoperatorio sigue siendo un problema grave y, en la mayoría de los informes, hasta el 80% de los pacientes solicitan analgésicos después de la colecistectomía laparoscópica (18).

El pico de intensidad del dolor se produce durante las primeras horas posoperatorias y suele disminuir después de 2 o 3 días (10). La intensidad del dolor varía entre moderado a severo en la mayoría de los casos.

El dolor puede aumentar la morbilidad y es el motivo principal de la hospitalización prolongada después de la colecistectomía laparoscópica (6, 7). Los pacientes se quejan con frecuencia de dolores en la espalda, la región de los hombros y malestar por las incisiones en el sitio del puerto (8).

El dolor de hombro y subdiafragmático se presenta en alrededor del 12% al 60% de los pacientes (9).

La etiología del dolor después de la colecistectomía laparoscópica es multifactorial (9). Una causa sugerida de dolor después de la laparoscopia es la insuflación peritoneal con CO₂ e irritación del nervio frénico en la cavidad peritoneal (11-13). De hecho, el medio ácido creado por la disolución del gas CO₂ causa irritación peritoneal y daño al nervio frénico en la colecistectomía laparoscópica.

Los factores contribuyentes adicionales incluyen el estado sociocultural y los factores individuales (9).

Hay muchas evidencias de que la principal fuente de dolor después de la colecistectomía laparoscópica es el peritoneo más que la piel o la pared abdominal (20). Debido a su alta solubilidad y propiedades incombustibles, la insuflación de CO₂ constituye el medio más

común de crear el neumoperitoneo. Se sabe que el neumoperitoneo con CO₂ causa acidosis sistémica (21).

Investigaciones recientes han demostrado que la acidosis peritoneal podría ocurrir durante la laparoscopia con CO₂ (22-24). En uno de los estudios cuando se utilizó gas CO₂ para el neumoperitoneo, se demostró que el pH intraperitoneal era de 6,0 inmediatamente después de la operación y se elevaba a 6,4 a 6,7 y 6,8 a 6,9 en el primer y segundo día posoperatorio, respectivamente. (25).

La acidosis peritoneal se ha propuesto como uno de los factores más importantes responsables del daño del revestimiento mesotelial del peritoneo y la consiguiente irritación peritoneal (23). Además, el nervio frénico podría resultar dañado por el ambiente ácido creado por el CO₂ (13). Ambos factores conducen a dolor posoperatorio.

Conceptos claves de analgesia preventiva

Se han propuesto diferentes técnicas de analgesia preventiva (AP) que minimizan más eficazmente los cambios en la asta dorsal asociados con la sensibilización periférica y central; existiendo dos términos en inglés que hacen referencia al mismo concepto (nivel I) (8):

1. Pre-emptive analgesia: se relaciona con el momento de la administración de la intervención analgésica antes del insulto y se mide en términos de intensidad del dolor o resultados relacionados. El tratamiento preoperatorio es más efectivo que el tratamiento idéntico administrado después de la incisión o durante la cirugía. El punto clave es el momento de la administración «pre» insulto/cirugía.
2. Preventive analgesia: consiste en conseguir un efecto analgésico más duradero que persiste durante más de 5,5 vidas medias del fármaco, para garantizar el aclaramiento completo de cualquier efecto farmacológico directo en función de sus propiedades farmacológicas. La intervención puede o no puede iniciarse antes de la cirugía. El énfasis no debe estar en el tiempo de la iniciación del tratamiento sino en el fenómeno fisiopatológico que debe prevenir; un proceso sensorial alterado (hiperexcitabilidad central).

Por lo que; actualmente, el enfoque de la investigación ha cambiado el concepto del «tiempo» (de una simple intervención analgésica) a un concepto de «modificación de la sensibilización» y, por lo tanto, tener un impacto a largo plazo en el alivio del dolor. Esto se denomina analgesia «preventiva» en vez de analgesia «pre-emptive» (8).

Las diferencias entre estos dos términos se refieren al tiempo y los resultados que han sido descritos. Una consideración importante para maximizar el beneficio de cualquier estrategia analgésica es que la intervención activa debe continuarse durante el tiempo que el estímulo dure.

Existen dos puntos fundamentales, que conforman los objetivos de la AP: 1) Evitar la transición de dolor agudo a dolor crónico y 2) La elección de una terapéutica multimodal que dependerá de condiciones propias e individuales de cada paciente, de sus comorbilidades, condición quirúrgica, del uso de analgesia crónica previa y de la técnica anestésica empleada.

Todos, son un factor de riesgo individual para el dolor nociceptivo, inflamatorio y neurogénico; (nivel II). (9)

Los cambios que subyacen al desarrollo del dolor crónico y/o la amplificación del dolor pueden incluir: descargas de nervio ectópico (Ej. formación de neuroma); sensibilización nociceptora periférica en el sitio de lesión (amplificación de respuestas por las fibras A delta y C, prostaglandinas, bradicininas, histamina, IL-2, 4 y 6, etc.); sensibilización neuronal central (amplificación de respuestas a sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, glutamato, aspartato, etc.); neuro inflamación (proliferación inducida de microglía inmunológicamente activa) y todo lo anterior se traduce en mayor excitabilidad y en alteraciones de la modulación inhibitoria nociceptiva (nivel II).

Los beneficios de la analgesia “*pre-emptive*” han sido cuestionados; no obstante, un meta-análisis evaluó la capacidad de las intervenciones analgésicas preventivas que posiblemente atenúan el dolor postoperatorio, disminuyen el requerimiento de analgésicos en el postoperatorio y prolongan el tiempo para el primer rescate de la analgesia.

La analgesia epidural “*preemptive*” dio lugar a mejoras constantes en las tres variables de resultado, la analgesia “*preemptive*” con la infiltración de anestésico local de la herida y la administración de AINES previo a la incisión quirúrgica mejoró el consumo de analgésicos

y el tiempo de aplicación del primer rescate analgésico, pero no las puntuaciones de dolor postoperatorio. (10)

La menor eficacia en analgesia “*preemptive*” se encontró con los antagonistas sistémicos de NMDA y la administración de opioides. No hay evidencia convincente de que la administración de los opiáceos o de antagonistas NMDA antes del comienzo de la cirugía reduzca los niveles de dolor después de la cirugía, ni de que se disminuyan los requerimientos de estos en el postoperatorio (nivel I). (11)

Un panorama diferente ofrece el paracetamol. El estudio de Arici y colaboradores, comparó la administración del medicamento 30 minutos antes de la inducción o bien, justo antes de la incisión quirúrgica en la intervención de histerectomía abdominal total. El paracetamol como analgesia pre-emptive resultó eficaz en disminuir el dolor postoperatorio y los requerimientos de opioides postoperatorios (Nivel II).

Aspectos claves de la Farmacología del dexketoprofeno, tramadol y paracetamol

Tramadol

El tramadol es un analgésico opioide sintético agonista puro no selectivo de los receptores opioides μ , delta y kappa, con mayor afinidad por los μ . El tramadol es un análogo sintético de la codeína, con una menor afinidad que esta hacia los receptores opioides, analgésico de acción central con un doble mecanismo de acción: sobre receptores μ opioides e inhibiendo la recaptación de norepinefrina y serotonina en las terminaciones nerviosas modulando así los mecanismos inhibitorios espinales. (16)

Farmacocinética

Tras la administración oral de tramadol, se absorbe más de un 90% de la dosis, independientemente de la ingestión simultánea de alimentos. La biodisponibilidad es aproximadamente del 70%.

El tramadol experimenta efecto de primer paso, en aproximadamente un 30% de la dosis administrada. Tramadol posee una elevada afinidad tisular, siendo su unión a las proteínas plasmáticas del 20%. (16)

La concentración plasmática máxima se alcanza 2 horas después de la administración. La vida útil no supera las 6-8hs.

Tramadol atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria y en unos porcentajes mínimos (<0.2%) pasa a la leche materna. Independientemente del modo de administración, la semivida es aproximadamente de 6 h. Su metabolismo es hepático el 80 % por desmetilación y posterior conjugación. Uno de sus metabolitos es el O-desmetiltramadol, también activo, cuya semivida es superior a la del Tramadol (7-9 horas frente a 5-6 horas) y su eliminación casi completamente por vía renal (90%), 30% sin alteraciones y 60% como metabolitos, menos del 1% se excreta por la bilis. (21)

Farmacodinamia:

Tiene doble mecanismo de acción:

1. Agonista débil de los receptores opioides del receptor μ .
2. No opioide ya que actúa sobre el sistema monoaminérgico bloqueando la recaptación de noradrenalina (α_2) y serotonina en algunas sinapsis del SNC. El enantiómero (+) se une al receptor μ e inhibe la captación de serotonina. El enantiómero (-) bloquea la captación de noradrenalina y estimula receptores adrenérgicos α_2 .

El tramadol suprime el reflejo de la tos, ligándose a los receptores μ y a diferencia de la morfina no produce liberación de histamina. Indicaciones Tratamiento del dolor de diversas etiologías, de intensidad moderada a moderadamente severa, ya sea agudo o crónico. (21)

Contraindicaciones

- a. Hipersensibilidad demostrada al tramadol, a sus componentes o a otros opioides.
- b. Intoxicación aguda por: alcohol, hipnóticos, otros analgésicos de acción central o por psicofármacos.
- c. Historia o estado actual de abuso o dependencia de drogas, incluido el alcoholismo.
- d. Uso concomitante de inhibidores de la MAO.

Efectos secundarios

El Tramadol puede provocar náuseas, vómitos, sedación, sequedad de boca, irritación nerviosa, hipotensión ortostática con taquicardia y molestias gastrointestinales. Es rara la depresión respiratoria, la retención urinaria o el estreñimiento. Ocasionalmente se han descrito reacciones anafilácticas y convulsiones que pueden ser más frecuentes en pacientes predispuestos (p. ej., epilépticos). El tramadol como cualquier otro opioide, puede producir abuso y dependencia física. Pero su potencial de abuso, dependencia y tolerancia es bajo. (22)

Categoría C, atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria; embriotóxico y fetotóxico en ratas. Se distribuye en la leche materna a una concentración del 0.1% de la concentración plasmática. (23)

Se puede utilizar en el trabajo de parto cuando la paciente presente 4-5 centímetros de dilatación del cérvix y su embarazo sea normal y sin riesgos.

Interacciones

Carbamazepina produce aumento del metabolismo del tramadol debido a la inducción enzimática de la carbamazepina, puede requerir el doble de la dosis recomendada de tramadol. (24)

El uso de quinidina (un inhibidor selectivo e CPY 2D6) produce una disminución de M1 y aumento de la concentración de tramadol; otros fármacos inhibidores de esta enzima: fluoxetina, paroxetina, amitriptilina pueden causar inhibición del metabolismo del tramadol.

Con cimetidina no ha demostrado efectos y no se recomienda alterar la dosis del tramadol. Se debe tener cuidado con el uso concomitante de tramadol e inhibidores de la MAO debido a la interferencia de mecanismos de depuración y se ha reportado muertes en animales en quienes se administró esta combinación.

Dexketoprofeno

El dexketoprofeno trometamol es un fármaco analgésico, antiinflamatorio y antipirético perteneciente a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (Aines) derivados del ácido propiónico.

Mecanismo de acción, se relaciona con la disminución de la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa (COX1 y COX2). Además, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría tener efecto sobre otros mediadores de la inflamación como las quininas, ejerciendo una acción indirecta que se sumaría a su acción directa. (22)

Farmacocinética y farmacodinamia

La dosis recomendada es de 50 mg/8-12 horas. Si fuera necesario, la administración puede repetirse pasadas 6 horas. Alcanza su efecto analgésico máximo durante los primeros 20 minutos, con un rango de los 10 a los 45 minutos, la duración del efecto analgésico es de aproximadamente 8 horas hasta un máximo de 12 horas. La dosis total diaria no debe sobrepasar 150 mg. Se une en un 99% a proteínas plasmáticas, y presenta un volumen de distribución medio $< 0,25$ L/Kg. (23)

La principal vía de eliminación del dexketoprofeno es la glucuronoconjugación seguida de excreción renal, estando el valor de la vida media de eliminación comprendido entre 1 y 2,7 horas. En individuos ancianos sanos (edad ≥ 65 años), la exposición fue significativamente más elevada que en voluntarios jóvenes tras dosis única y dosis repetidas. En estudios

fármaco cinético realizado con dosis múltiples, se observó que la concentración máxima y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (AUC) tras la última administración intramuscular o intravenosa no difieren de la obtenida con una dosis única, lo que indica que no se produce acumulación del fármaco. (18)

Indicaciones y dosis

Parenteral, tratamiento sintomático del dolor agudo moderado a intenso, cuando la administración oral no es apropiada, tal como dolor postoperatorio, cólico renal y dolor lumbar. Oral, tratamiento sintomático del dolor de intensidad leve a moderada, tal como dolor músculo esquelético, dismenorrea, odontalgia. (18)

Por vía parenteral, la dosis recomendada es de 50 mg cada 8- 12 horas. Si fuera necesario la administración puede repetirse pasadas 6 horas. La dosis total diaria no debe sobrepasar 150 mg. La solución inyectable o concentrada para solución para infusión está indicada para su uso a corto plazo y el tratamiento se debe limitar al período sintomático agudo (no más de 2 días). (18)

En caso de dolor postoperatorio moderado a intenso, puede utilizarse en combinación con analgésicos opiáceos, si está indicado a las mismas dosis recomendadas en adultos.

Poblaciones especiales

- Ancianos (>65 años): generalmente no se requieren ajustes de las dosis. No obstante, debido a una disminución fisiológica de la función renal de los pacientes ancianos, se recomienda una dosis menor en caso de un deterioro leve de la función renal: dosis total diaria de 50 mg.
- Insuficiencia hepática leve a moderada: (Child- Pugh: 5-9) la dosis debe reducirse a 50 mg por día y ser monitorizada cuidadosamente. No se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child – Pugh: 10- 15)

- Insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 mL/min): la dosis debe reducirse a una dosis total diaria de 50mg. No se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (aclaramiento de creatinina < 50 mL/min).
- Niños y adolescentes: no ha sido estudiado en esta población. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas y el medicamento no debe emplearse en este grupo de edad.

Reacciones adversas

Son frecuentes entre el 1 y el 10%. Náuseas, vómitos, diarrea, digestión difícil y dolor abdominal. Poco frecuentes (0.1- 1%): ansiedad, cefaleas, mareos, vértigo, palpitaciones, boca seca, flatulencias, erupción cutánea, anemia, hipotensión, disminución o pérdida de la fuerza muscular. Raros (0.01- 0.1%) anorexia, hormigueo, presión arterial elevada, hemorragia digestiva, sudoración. Muy raros / casos aislados (< 0,01 %): alteraciones de la sangre (disminución de glóbulos blancos, disminución de plaquetas), reacción anafiláctica (incluyendo shock anafiláctico). (23)

Paracetamol

El paracetamol es un fármaco con escasa actividad antiinflamatoria, pero con propiedades analgésicas. In vitro, varios estudios han demostrado que es un débil inhibidor de la COX1 y de la COX2, siendo un poco más sensible a la COX2 (16).

Este fármaco tiene presentaciones orales, rectal y en algunos países, se cuenta con la presentación intravenosa (17).

La coadministración de paracetamol con AINE proporciona un sinergismo analgésico, por diferentes mecanismos de acción, los AINE inhiben las prostaglandinas a nivel periférico y del SNC, mientras que el paracetamol inhibe la liberación de prostaglandinas a nivel del cordón espinal y tiene efectos sobre los mecanismos serotoninérgicos para inhibición del dolor. Por otra parte, ambos reducen la producción del óxido nítrico en el SNC. (20)

Evaluación del dolor postquirúrgico

El dolor, como cualquier otro síntoma o signo clínico, debe evaluarse adecuadamente. Su cuantificación debe realizarse mediante el uso de escalas, de las cuales hay una gran variedad según los objetivos para los que se utilizan. (17)

El dolor es subjetivo; esto significa que nadie mejor que el propio enfermo sabe si le duele y cuánto le duele; por lo tanto, siempre se tiene que contar con el paciente al hacer la valoración del dolor. Pero al ser una sensación emocional subjetiva y desagradable, resulta muy difícil su evaluación, ya que no existe ningún signo objetivo que pueda medir con exactitud la intensidad del dolor. (17)

En contra de lo que generalmente se piensa, ninguno de los signos físicos tales como el aumento de la FC, PA, FR o cambios en la expresión facial que acompañan al fenómeno doloroso mantienen una relación proporcional a la magnitud del dolor experimentado por el paciente. (17)

Tampoco el tipo de cirugía y su nivel de agresividad siempre son proporcionales a la intensidad del dolor, es decir, que dos pacientes con el mismo tipo de intervención no tienen por qué sentir el mismo grado de dolor, y la actitud que cada uno de ellos puede presentar dependerá de su personalidad, su cultura o su psiquismo. (17)

En un intento de superar todos estos inconvenientes para que la valoración del dolor sea individualizada y lo más correcta posible, se han ido creando y validando una serie de escalas de medida. (17)

Escalas de medición

En la cuantificación del dolor siempre hay que intentar utilizar escalas de medida, estas permiten hacer una valoración inicial y comprobar el efecto de los tratamientos administrados. No existe una escala perfecta, pero siempre es necesario utilizarlas. Existen varios tipos.

Escalas subjetivas:

En estas es el propio paciente el que informa acerca de su dolor. Hay varios tipos:

Escalas unidimensionales:

- Escala verbal simple: dolor ausente, moderado, intenso, intolerable.
- Escalas numéricas: de 0 a 10.
- Escala analógica visual.
- Escala de expresión facial.

La escala numérica verbal consiste en interrogar al paciente acerca de su dolor diciéndole que, si 0 es “no dolor” y 10 el “máximo dolor imaginable”, nos dé un número con el que relacione su intensidad. En la escala de graduación numérica, el paciente debe optar por un número entre el 0 y el 10 que refleje la intensidad de su dolor; todos los números aparecen encasillados, de manera que lo que deberá hacer es marcar con una “X” la casilla que contiene el número elegido. (17)

La escala analógica visual (VAS) consiste en una línea horizontal o vertical de 10 cm de longitud dispuesta entre dos puntos donde figuran las expresiones “no dolor” y “máximo dolor imaginable” que corresponden a las puntuaciones de 0 y 10 respectivamente; el paciente marcará aquel punto de la línea que mejor refleje el dolor que padece. Hay una serie de modificaciones de la VAS disponibles para situaciones concretas, pero con el mismo fundamento. (17)

DISEÑO METODOLÓGICO

Área de estudio

El estudio se realizó en el servicio de sala de operaciones del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, el cual representa un hospital de tercer nivel en el país, con programa de entrenamiento para formar médicos de cirugía y anestesiología.

Período de estudio

El trabajo de recolección de la información y aplicación de las intervenciones en estudio se llevaron a cabo en el periodo comprendido entre el 1 de septiembre y el 31 de diciembre del 2020.

Tipo de estudio (Diseño)

Se llevó a cabo un ensayo clínico, controlado, aleatorizado, ciego simple.

Población y muestra

El universo

El universo corresponde a todos los pacientes que fueron sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva durante el período de estudio. Según estadística del Hospital se llevaron a cabo 319 colecistectomías laparoscópicas electivas.

Muestra

Tipo de muestreo

Se aplicó un muestreo aleatorio sistemático, determinando la selección de los días en que se aplicaría la intervención, por medio del sistema de números aleatorios del programa IBM SPSS (complex simple calculator for SPSS, 2018). (Ver en secciones posteriores mecanismos de selección) en base al número esperado de pacientes y a la secuencia predeterminada.

Determinación del tamaño de la muestra

Para determinar el número de individuos necesarios a ser incluidos en el estudio se aplicará la fórmula matemática para ensayos clínicos controlados aleatorizado para establecer el tamaño de la muestra cuando el efecto principal es representado por una variable dicotómica. Esta fórmula se aplicó a través del programa Epidat 3.1:

$$n = [(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \times \{2(\sigma)^2\}] / (\mu_1 - \mu_2)^2$$

dónde

n = tamaño de muestra requerido en cada grupo,

μ_1 = cambio medio en la puntuación de dolor desde el inicio hasta el final del seguimiento con la intervención A= 4,

μ_2 = cambio medio en la puntuación de dolor desde el inicio hasta el final del seguimiento con la intervención A= 3,

$\mu_1 - \mu_2$ = diferencia clínicamente significativa = 1 punto

σ = desviación estándar = 2

$Z_{\alpha/2}$: depende del nivel de significancia, para el 5% es 1,96

Z_{β} : Depende de la potencia, para el 80% es 0,84

La muestra mínima requerida es 63. Aplicando un ajuste por pérdidas esperadas del 20%, se estima una muestra final requerida de 70 en cada grupo.

Pacientes y criterios de selección

Una vez identificada la población fuente, se determinó los pacientes que constituirían la población de estudio a través de la aplicación de criterios estrictos de selección.

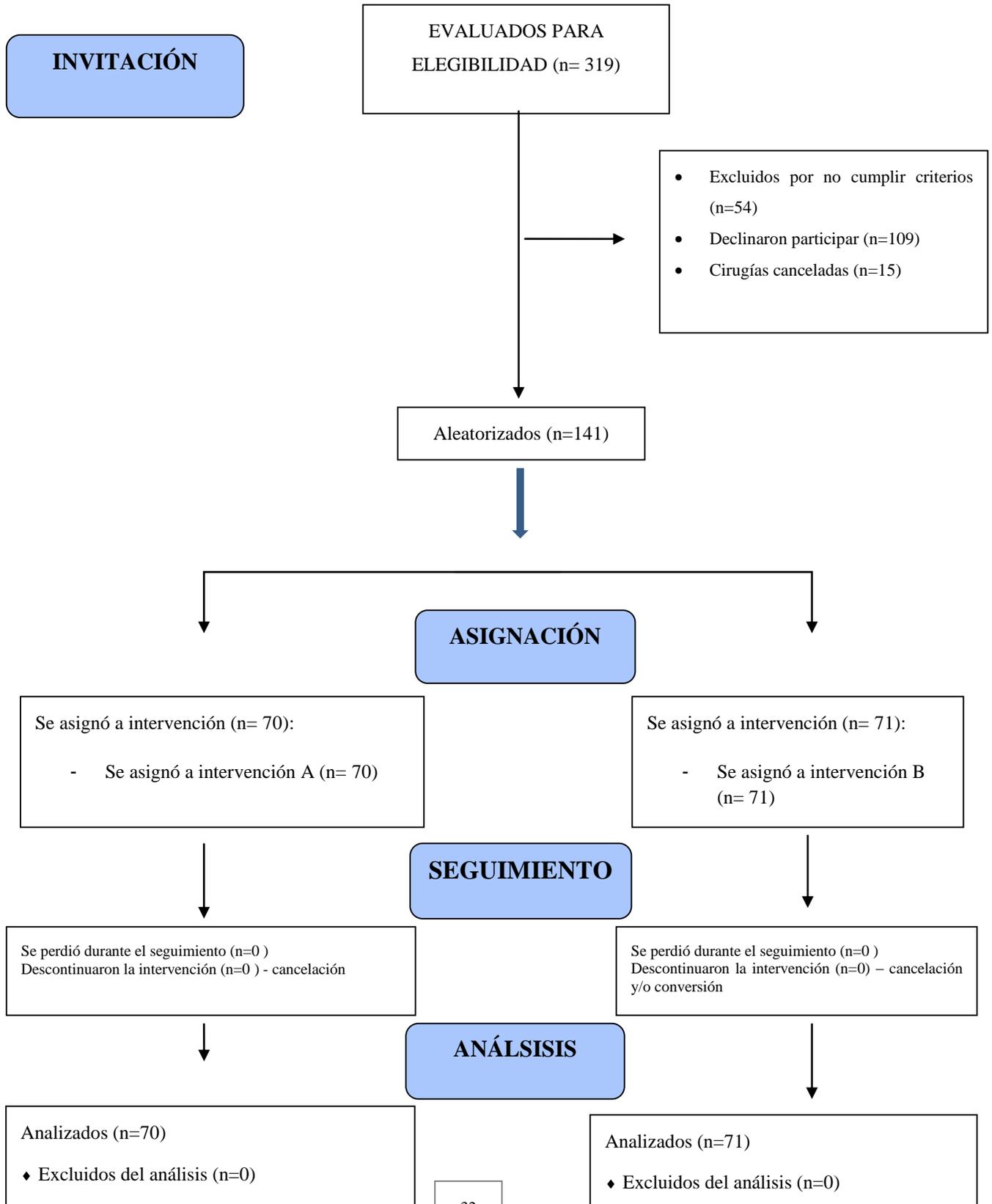
Criterios de inclusión

- Edad entre 18 y 65 años.
- Pacientes ASA I o ASA II
- Pacientes programados para colecistectomía laparoscópica electiva
- Paciente que acepte entrar al estudio

Criterios de exclusión.

- Paciente con antecedente de reacción o alergia a las drogas utilizadas
- Paciente intubación imposible
- Paciente el cual presente una complicación transquirúrgica que requiera reconversión a colecistectomía abierta
- Paciente con $IMC < 20$

DIAGRAMA DE PARTICIPACIÓN



Técnicas y procedimientos para recolectar la información

A continuación, se describe los procedimientos realizados para llevar a cabo el estudio:

Fuente de información

La fuente de información es mixta dado que se obtendrá a través de la recolección de datos directamente del paciente y del expediente clínico.

Instrumento de Recolección de la información

Se elaboró un cuestionario estructurado englobando los siguientes acápites:

- A. Datos sociodemográficos
- B. Antecedentes patológicos personales
- C. Datos antropométricos
- D. Evaluación pre anestésica (ASA)
- E. Variables hemodinámicas durante la inducción (FC, PAM)
- F. Datos de inestabilidad hemodinámica durante el transanestésico
 - Hipotensión
 - Hipertensión
 - Bradicardia
 - Taquicardia
- G. Datos de la cirugía
 - Duración
 - Complicaciones quirúrgicas
 - Operador
- H. Evaluación del dolor
 - Intensidad del dolor al ingreso (0)
 - Intensidad del dolor (1)

- Intensidad del dolor (2)
- Intensidad del dolor (3)
- Intensidad del dolor (4)
- Necesidad de rescate analgésico
- Momento del rescate analgésico

I. Reacciones adversas (RAM)

- RAM Pre inducción
- RAM post anestésico
- PAM a la 0, 1, 2, 3 y 4 horas
- FC a las 0, 1, 2, 3 y 4 horas

Asignación de la intervención

En un primer momento se creó una hoja de asignación a través de la generación de una lista numerada por computadora, aleatoria, en la que cada número se rifó en uno de dos grupos, teniendo igual posibilidad de quedar en cualquiera (Complex Sample Calculator Command). El cirujano y el paciente desconocían el grupo asignado, solamente el anestesiólogo y el investigador principal conocían la asignación. Por lo tanto, este procedimiento es clasificado como ciego al paciente.

Intervención

Intervención A: Tableta combinada de Tramadol 75 mg más dexketoprofeno 25 mg, PO una sola dosis entre 30 a 60 minutos antes de inicio quirúrgico.

Intervención B: Tableta paracetamol 500 mg, 2 tabletas PO una sola dosis entre 30 a 60 minutos antes de inicio quirúrgico.

Procedimiento anestésico

Una vez el (la) paciente en la mesa quirúrgica, previa a la inducción anestésica, se realiza monitoreo no invasivo y se tomaron signos vitales, saturación de oxígeno por medio de oximetría de pulso, toma de presión arterial programado para su registro de este a intervalos de 5 minutos, monitoreo electro cardiográfico de 3 derivaciones y verificación de la permeabilidad de la vía intravenosa. Se premedica al paciente con Ondasetron 8mg IV, Dipirona 2gr IV y Cefazolina 1g.

Posteriormente, se procede a pre oxigenación del paciente e inicio de inducción anestésica con fentanilo 3 mcg/kg, propofol 2.5 mg/kg, pancuronio 0.08mg/kg todos administrados por vía endovenosa, para el mantenimiento de la hipnosis se usará gas halogenado (sevoflurano), fentanilo 50 mcg cada 30 minutos o a demanda del paciente y pancuronio tomando en cuenta la vida media del fármaco y el tiempo quirúrgico.

Finalizando el procedimiento quirúrgico, se revertirá el relajante muscular en dependencia del tiempo transcurrido y se despertará el paciente para su posterior traslado a sala de recuperación.

En sala de recuperación, la estadía del paciente fue aproximadamente de 4 horas. En este tiempo la evaluación se realiza en 5 momentos, al ingreso y cada hora posterior al término del evento anestésico.

En los pacientes que se requirió de analgesia de rescate, se administrará AINES intravenoso: Dexketoprofeno 50 mg IV (única dosis). Estos pacientes continuaron en el estudio (durante las 4 horas de evaluación correspondientes).

Evaluación de las variables respuestas o resultados

Eficacia

Evaluación del dolor

Al concluir el acto anestésico se trasladó al paciente a sala de recuperación en donde se le aplicó el cuestionario a las 0 horas, 1 hora, 2 horas, 3 horas y 4 horas postquirúrgicas. La valoración de la intensidad del dolor postoperatorio se realizó mediante la escala EVA

asignando un valor numérico de 0 a 10, categorizándose en 3 niveles: de 0 a 3 representa un dolor leve, de 4 a 6 corresponde a un dolor moderado y de 7 a 10 a un dolor severo.

Rescate analgésico

Se clasificó al paciente como dolor no controlado cuando se asignó en la escala EVA cualquier valor igual o superior a 4 puntos. Estos pacientes fueron registrados como pacientes con necesidad de rescate analgésico y recibieron el manejo protocolizado. También se registró el momento del rescate analgésico.

Técnicas y procedimientos para el análisis y procesamiento de la Información

Creación de la base de datos

La información obtenida fue introducida en una base de datos utilizando el programa SPSS 24.0 versión para Windows (SPSS Inc. 2016).

Estadística descriptiva

Se elaboraron tablas de frecuencia (absolutas y porcentajes) de las variables cualitativas (categóricas). Los datos son presentados en forma de tablas de contingencia y gráficos de barras. Para variables cuantitativas se determinarán estadígrafos de tendencia central y de dispersión; las medidas utilizadas están en dependencia del tipo de distribución de los valores de la variable (normal o no normal- asimétrica):

Normal: Media y desviación estándar

No normal: Mediana, rango y percentiles.

Para la evaluación de la normalidad de la distribución se elaboraron gráficos de histogramas con curvas de normalidad, y se aplicó los siguientes test de normalidad: prueba de Kolmogorov-Smirnov, con un nivel de significancia de Lilliefors para probar la normalidad (estos datos no son presentados, puesto que son inherentes en las pruebas estadísticas aplicadas). Las variables cuantitativas estarán expresadas en gráficos de dispersión, y cuando fueron analizadas por grupos se usaron gráficos de caja (cajas y bigotes – Boxplot).

Estadística Analítica

Análisis bivariado

Para estimar la asociación o evaluar diferencias significativas entre dos variables categóricas, se utilizó la prueba de χ^2 (X2). Para identificar diferencias significativas entre grupos en relación a una variable numérica o cuantitativa se aplicó la prueba de T de Student (para variables con distribución normal) o la prueba U de Mann-Whitney (para variables con distribución asimétricas), cuando la variable categórica estaba formada por dos grupos. Cuando esta última esté formada por 3 grupos se usó la prueba de ANOVA.

Se consideró que una asociación o diferencia fue estadísticamente significativa, cuando el valor de p fue <0.05 .

Análisis multivariado (evaluación de la eficacia)

Para la evaluación de la eficacia de la Intervención A, B y C se utilizaron las siguientes estrategias:

Estimación del riesgo (expresado en forma de riesgo relativo) usando un modelo de regresión de Poisson (EGRET 2.0). Al mismo tiempo se evaluó, la presencia de factores de confusión y de probables modificadores de efecto. Las variables evaluadas fueron seleccionadas entre aquellas variables que durante el análisis bivariado mostraron significancia estadística al aplicar las distintas pruebas de hipótesis estadística.

- a) En un primer paso se calculó el riesgo en relación a las variables predictoras introduciendo en el modelo de regresión variable por variable, así se obtendría una estimación de efecto crudo para cada variable predictoras. A este modelo se le llama modelo sin ajustar (es decir sin control por el resto de variables).
- b) En un segundo paso, se calculó el riesgo en relación a cada variable predictora introduciendo en el modelo de regresión todas las variables predictoras, incluyendo la covariable, así se obtendría una estimación de efecto para cada variable ajustada o controlada por el resto de variables. A este modelo se le llama modelo ajustado.

Se considera que el efecto de la variable predictora principal (tipo de intervención) sobre la variable resultado está siendo alterada (sufriendo un efecto de confusión) si existe un cambio mayor del 10% en el parámetro estimado del efecto principal (riesgo relativo). Si el riesgo relativo era mayor de 1, se dice que la variable predictora incrementa el riesgo.

De forma adicional, se estimarán medidas de impacto como el número necesario de pacientes a tratar (NNT), la reducción absoluta del riesgo (RAR) y la reducción relativa del riesgo (RRR).

Consideraciones éticas

Para la realización de este ensayo clínico se siguieron las guías de buenas prácticas para realización y reporte de ensayos clínicos (GRUPO CONSORT) y los principios de la declaración de Helsinki y las recomendaciones de la OMS. Se contó con el consentimiento informado por parte de los participantes ratificado en un documento de consentimiento firmado por cada participante. Se le explicó a cada participante sobre los objetivos, procedimientos, beneficios y riesgos del estudio. Se respetaron los derechos y deseos de los participantes, y su participación será voluntaria, pudiendo abandonar el estudio en cualquier momento, sin que esto afectase la calidad de su atención.

Listado de variables

Variables de exposición

Intervenciones

Intervención A: Tableta combinada de Tramadol 75 mg más dexketoprofeno 25 mg, PO una sola dosis entre 30 a 60 minutos antes de inicio quirúrgico.

Intervención B: Tableta paracetamol 500 mg, 2 tabletas PO una sola dosis entre 30 a 60 minutos antes de inicio quirúrgico.

Variables de efecto

Eficacia

- Intensidad del dolor al ingreso (0)
- Intensidad del dolor (1)
- Intensidad del dolor (2)
- Intensidad del dolor (3)
- Intensidad del dolor (4)
- Necesidad de rescate analgésico
- Momento del rescate analgésico

Seguridad

- RAM Pre inducción
- RAM post anestésico
- PAM a la 0, 1, 2, 3 y 4 horas
- FC a las 0, 1, 2, 3 y 4 horas

Covariables

Pre anestésico

- Edad
- Sexo
- ASA
- IMC
- Morbilidad
- Fármacos

Inducción

- PA
- PAM
- FC

Transanestésico

- Presión intraabdominal 5 minutos
- Presión intraabdominal 10 minutos
- Datos de inestabilidad hemodinámica
 - Hipotensión
 - Hipertensión
 - Bradicardia
 - Taquicardia
- Tiempo quirúrgico
- Operador
- Complicaciones transquirúrgicas

RESULTADOS

La media de edad en el grupo de estudio fue de 42.2 años (± 14.3). La media de edad en el grupo de control fue de 39.3 años (± 16). Al comparar la edad entre el grupo de estudio y el grupo control no se observaron diferencias significativas ($p=0.259$). Rango de edades que se mantienen según los estudios internacionales. (ver cuadro 1)

Al comparar la distribución por sexo, se observaron diferencias no significativas, pero cuyo valor de p fue muy cercano al 0.05 ($p=0.058$). En el grupo de control predominó, el sexo femenino con un 90% y en el grupo de estudio fue del 78.6%. Este es el sexo que es más predispuesto en este tipo de cirugía. (Ver cuadro 2)

Respecto a la clasificación ASA, en el 48% del grupo de estudio y en 57% del grupo control, predominó los pacientes ASA I. Esta diferencia no fue significativa ($p=0.240$). Siendo los de menor asignación pacientes ASA II 47.1% en total de ambos grupos. (Ver cuadro 2)

Al comparar el índice de masa corporal entre el grupo de estudio y el grupo control no se observaron diferencias significativas ($p=0.498$), obteniendo una media de 28 para ambos grupos estudiados. (Ver cuadro 3)

No se observaron diferencias significativas en cuanto a la ocurrencia de comorbilidades. Tanto en el grupo de estudio como en el grupo control predominaron la obesidad (31% vs 35%), la HTA (26% vs 25%) y la diabetes (13% vs 14%) ($p=0,123$). Siendo un 44.7% de pacientes que no padecían de ninguna enfermedad. (Ver cuadro 4)

Al comparar los parámetros hemodinámicos a la monitorización del paciente previo el acto anestésico y quirúrgico, no se observaron diferencias entre el grupo de estudio y el grupo control con respecto a la PAM (85.9 ± 18.8 vs 84.4 ± 25.1 ; $p=0.7$), FC (79.4 ± 14.1 vs 75.7 ± 17 ; $p=0.2$). Así mismo, se valoró la presión intrabdominal ejercida por CO₂ a los 5 minutos (14.5 ± 12.4 vs 19.2 ± 24.3 ; $p=0.1$) y 10 minutos (12.9 ± 1.8 vs 14.3 ± 11.67 ; $p=0.3$) después de iniciada la cirugía. Evidenciando, que ambos grupos estuvieron por el límite superior permisible de neumoperitoneo lesivo. (ver cuadro 5)

Por otro lado, al realizar la comparación de las alteraciones hemodinámica transquirúrgicas entre los pacientes del grupo de estudio y el grupo de control, se presentó en el grupo de estudio hipotensión en 5.7%, hipertensión en el 12.9%, bradicardia en 8.6% y en 81% de los casos no se reportó ninguna alteración hemodinámica. Datos que pueden estar ligados al proceso de inducción anestésica. Mientras que en el grupo de control se observó 1.4%, hipotensión, 14.1% hipertensión y taquicardia en un 4.2%. (Ver cuadro 6)

La duración media de la cirugía fue similar en ambos grupos (51.7 ± 24.5 vs 65 ± 68) $p=0.115$. Sin tener diferencia significativa entre ambos grupos. (Ver cuadro 7)

En el cuadro 8, se comparó la intensidad del dolor entre el grupo de estudio y el grupo control. Observándose al ingreso de sala de recuperación en grupo de estudio una media de 0.07 (DE0.60), y en el grupo control media de 0.14 (DE0.59) ($p=0.49$). A la primera hora de evaluación del dolor, la media del grupo estudio fue 0.46 (DE1.13) y grupo de control 0.51 (DE1.07).

Respecto a segunda hora evaluada el grupo de estudio mantuvo una media menor de 1, 0.99 (DE1.67), a diferencia de grupo control que fue 1.14 (1.40) pero sin significancia estadística ($p=0.54$). (Ver cuadro 8)

En la tercera hora examinada, en el grupo estudio hubo elevación de la media a 1.39 (1.33), y grupo de control 1.66 (DE1.31). ($p=0.26$). Y, en la última hora evaluada, el comportamiento fue similar en grupo estudio 1.59 (DE1.02) y en el grupo control 1.61 (DE0.98). Determinando no diferencia significativa estadísticamente.

En el cuadro 9, se compara la frecuencia de casos que requirieron analgesia de rescate. Se observó que un 20% del grupo de estudio requirió analgesia de rescate en el transcurso de la evaluación, a diferencia del grupo de control que fue del 25%. No observándose diferencias significativas. Compartiendo datos de mayor presentación a las segunda y tercera hora de su estadía en la sala de recuperación. ($p=0.165$).

En cuanto a la proporción de casos que presentaron reacciones adversas, cerca del 88.7% y 81.4% de los casos no presentaron ninguna reacción adversa en ambos grupos. Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas (10% en el grupo de estudio, 5.6% en el grupo control) y vómito (4.2% en el grupo de estudio, 2.8% en el grupo control) en ambos grupos.

Los cambios hemodinámicos registrados en el transcurso de la valoración de los pacientes están relacionados a la inducción anestésica y no al tratamiento preventivo empleado en ambos grupos. (Ver cuadro 10)

ANÁLISIS DE RESULTADOS

El manejo del dolor postoperatorio tiene importancia clínica en la colecistectomía laparoscópica, dado que es considerada un procedimiento de cirugía ambulatoria. Por lo que es indispensable el buen control del dolor.

Este se presenta secundario al trauma quirúrgico en las heridas de acceso a la cavidad abdominal, así como por el trauma intraabdominal al extirpar la vesícula y la irritación de la hemidiafragma derecha por el neumoperitoneo.

El objetivo del presente estudio fue valorar la eficacia de la combinación tramadol más dexketoprofeno en comparación con el paracetamol, evaluando el dolor con la Escala Visual Análoga, demostrando que la administración de tramadol y dexketoprofeno es más eficaz y tiene similar seguridad que el paracetamol, como analgesia preventiva.

En este estudio se decidió utilizar como fármaco de comparación al paracetamol, en vista que se ha demostrado que el paracetamol es eficaz antes, durante y después de la operación. Dos estudios han demostrado una reducción significativa en las puntuaciones de dolor dentro de las primeras 2 h después de la operación cuando se administra un tratamiento I.V. En estos estudios publicados, la infusión de paracetamol se administró antes de la operación ($P < 0,05$) Sin embargo, cuando la infusión I.V. se comparó el paracetamol con la administración oral antes de la operación, no hubo diferencias significativas en las puntuaciones de dolor en un EVA.

Recientemente, existe una tendencia a sintetizar los enantiómeros de varios fármacos que dan a estos agentes un perfil más controlado y minimizan sus efectos adversos. Los estudios realizados en pacientes con dolor agudo y crónico han demostrado que el dexketoprofeno oral tiene una alta actividad analgésica. y tolerabilidad. Estudios anteriores han comparado dosis equivalentes de ketoprofeno racémico y dexketoprofeno.

Aunque la colecistectomía laparoscópica se considera un procedimiento ambulatorio, los pacientes a menudo son hospitalizados debido al dolor y esto aumenta el consumo de opioides y efectos secundarios causados por opioides.

La combinación de AINE con opioides disminuye la incidencia de depresión respiratoria y sedación excesiva al tiempo que aumenta la cooperación y la movilidad y la recuperación de la función intestinal más rápidamente.

Aunque el dexketoprofeno trometamol intravenoso se ha utilizado en el tratamiento del dolor posoperatorio agudo, no hay suficientes estudios sobre la combinación de opioides.

La colecistectomía laparoscópica causa dolor de moderado a intenso en el período posoperatorio. La intensidad del dolor después del procedimiento depende del volumen de gas residual, la presión causada por el neumoperitoneo y la velocidad de la insuflación.

Los AINE se han utilizado para la analgesia posoperatoria en la colecistectomía laparoscópica como agente único, Wilson et al. han demostrado que el diclofenaco reduce eficazmente el dolor post-colecistectomía laparoscópica; de manera similar, Liu et al informaron que 30 mg de ketorolaco intravenoso preoperatorio disminuyeron los requisitos analgésicos después de la colecistectomía laparoscópica.

Sin embargo, se ha demostrado que su combinación con opioides proporciona un control del dolor más eficaz y reduce el consumo de opioides y los efectos secundarios asociados, como los resultados de un estudio de Iohom et al., Que se realizó en 30 pacientes con artroplastia total de cadera y 25 mg de dexketoprofeno se utilizó por vía transdérmica 24 horas antes y 48 horas después de la cirugía sugiere.

De manera similar, en este estudio, la adición de dexketoprofeno trometamol al tramadol ha disminuido significativamente las puntuaciones de la EVA en el período posoperatorio, que es el criterio de valoración principal. Como resultado, el consumo de opioides fue menor y la satisfacción del paciente fue mayor en el grupo de dexketoprofeno trometamol, fue criterio de valoración secundario de este estudio. La incidencia de efectos secundarios resultó menor en el grupo de estudio, aunque no es estadísticamente significativa, esto puede ser clínicamente relevante y también fue un criterio de valoración secundario.

Actualmente existe una tendencia a investigar las formas enantioméricas puras de los fármacos racémicos para obtener el efecto deseado en dosis más bajas y reducir la incidencia de efectos secundarios. El cetoprofeno, (+ -) - (R, S) -2- (3- benzoilfenil) propiónico, es un derivado quiral del ácido 2-arilpropiónico con efectos antiinflamatorios no esteroides. El

dexketoprofeno trometamol, que es un enantiómero S (+) soluble en agua del ketoprofeno, tiene un inicio más rápido, un perfil de efectos secundarios gastrointestinales más bajo y una mayor potencia en comparación con el compuesto racémico. [3] Por otro lado, el R (-) ketoprofeno tiene un efecto de inhibición de COX más bajo y un efecto de formación de úlceras independiente de prostaglandinas.

Existen numerosos estudios en la literatura donde se ha utilizado dexketoprofeno trometamol oral e intravenoso en el tratamiento del dolor posoperatorio. Iohom y col. han investigado el efecto del dexketoprofeno trometamol oral preventivo y el placebo sobre el consumo de opioides y han demostrado que el dexketoprofeno trometamol reduce significativamente el consumo de opioides y los efectos secundarios causados por los opioides. [18] Hanna y col. han investigado el efecto del dexketoprofeno intramuscular, ketoprofeno y placebo sobre el tratamiento del dolor posoperatorio después de una cirugía ortopédica mayor y han demostrado que 50 mg de dexketoprofeno intramuscular proporcionan una analgesia adecuada y reducen el consumo de morfina. [20] En un estudio multicéntrico, en el que se comparan 25 y 50 mg de dexketoprofeno en bolo intravenoso y 2 g de dipirona intravenosa en pacientes con cólico renal agudo, Sánchez-Carpena et al. han demostrado que el dexketoprofeno es igualmente eficaz y seguro que la dipirona y, además, tiene un inicio de acción más rápido. [11] En un estudio realizado en 210 pacientes para cirugía dental, se comparó dexketoprofeno 12,5 mg, 25 mg y 50 mg con ketoprofeno 50 mg en el dolor dental y se demostró que tiene una eficacia analgésica similar pero un inicio de acción más rápido [6]. Se han obtenido resultados similares en pacientes con dismenorrea primaria en los que se comparó dexketoprofeno oral 12,5 y 25 mg con ketoprofeno 50 mg. [7] Recientemente se ha desarrollado una nueva forma de dexketoprofeno adecuada para uso parenteral y se ha demostrado que es eficaz en diversos escenarios de dolor, como el cólico renal, donde se comparó dexketoprofeno 25 mg y 50 mg intramuscular con dipirona 2 g intramuscular para el tratamiento del cólico renal por Sánchez Carpena y otros [21] Sin embargo, no hay datos suficientes sobre el uso de dexketoprofeno trometamol para el control del dolor posoperatorio mediante el método de analgesia controlado por el paciente.

En este contexto, el dexketoprofeno trometamol parece prometedor en el tratamiento del dolor después de la colecistectomía laparoscópica. Joris y col. han definido la experiencia

del dolor tras la colecistectomía laparoscópica como dolor visceral, de la pared abdominal y referido al hombro y han manifestado que en el primer día postoperatorio el dolor visceral es más incómodo que el dolor de la pared abdominal. En el estudio mencionado, compararon la bupivacaina intraperitoneal con la solución salina y encontraron que la bupivacaina intraperitoneal no es eficaz para tratar el dolor post-colecistectomía laparoscópica. [22] El método de control del dolor utilizado en este estudio tiene como objetivo controlar el dolor incisional en lugar del dolor visceral. En un estudio realizado por Ure et al., El dolor más intenso se presentó en el cuadrante superior derecho y en los sitios de entrada del puerto en las primeras 24 horas posteriores al procedimiento. [23] El tipo de dolor en este estudio está de acuerdo con las observaciones hechas por Ure et al. Además, la eficacia preventiva de los AINE [16] y el tramadol [24] es bien conocida y se ha utilizado en este estudio. El hecho de que cuatro pacientes fueran "dolorosos" y dos pacientes "muy dolorosos" en el grupo de estudio se ha relacionado con la duración de la cirugía y la extensión del trauma tisular causado por la cirugía. Estos pacientes recibieron bolos de tramadol y analgésicos adicionales. Se observaron náuseas en 4 pacientes y vómitos en 3 pacientes del grupo de estudio. El hecho de que las náuseas y los vómitos se observaran solo en el grupo de estudio puede deberse al mayor consumo de opioides.

El tamaño de la muestra de este estudio se calculó para evaluar la diferencia en las puntuaciones de la EVA, para evaluar las náuseas / vómitos puede ser necesario un tamaño de muestra mayor. En conclusión, el dexketoprofeno trometamol agregado a los opioides para la analgesia posoperatoria después de la colecistectomía laparoscópica reduce las puntuaciones de la EVA, disminuye los requisitos de opioides y analgésicos adicionales y aumenta la satisfacción del paciente. El uso de dexketoprofeno trometamol como único agente en la analgesia controlada por el paciente en lugar de una combinación con opioides puede ayudar a evitar los efectos adversos de los opioides. Los estudios adicionales pueden centrarse en el uso de dexketoprofeno trometamol en diferentes entornos, como la toracotomía o la cirugía abdominal mayor.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes que integraron el grupo de estudio (grupo que recibió la combinación tramadol dexketoprofeno) fueron comparables con los pacientes del grupo control (pacientes que recibieron paracetamol), con respecto a las características sociodemográficas, hábitos y morbilidad crónica. Por lo que se concluye que ninguna de estas características influyó en los resultados observados.
2. El presente estudio mostró que la combinación tramadol más dexketoprofeno en dosis oral única es más eficaz que la administración de paracetamol oral para el control del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica. El nivel del dolor fue significativamente menor en el grupo que recibió tramadol más dexketoprofeno.
3. La proporción de casos que requirió analgesia de rescate fue significativamente menor en el grupo que recibió tramadol más dexketoprofeno en comparación con el grupo que recibió paracetamol.
4. La seguridad de la administración como analgesia preventiva en dosis única de tramadol más dexketoprofeno es similar o ligeramente menor (pero sin significancia estadística) en comparación con pacientes que reciben paracetamol oral (grupo control). La frecuencia de reacciones adversas no fue significativamente diferente en el grupo que recibió tramadol más dexketoprofeno con respecto al grupo que recibió paracetamol. No se presentaron complicaciones asociadas al fármaco en ningún paciente de los dos grupos.

RECOMENDACIONES

Evaluar la factibilidad de incluir a la combinación tramadol más dexketoprofeno como parte de las alternativas farmacológicas para el manejo del dolor en el hospital, ya que este mostró ser igual de seguro, pero más eficaz que la alternativa de paracetamol.

Fortalecer la utilización de la analgesia preventiva como estrategia de control del dolor postquirúrgico y promover una estandarización o protocolización de los manejos a nivel del servicio de anestesiología.

Promover estudios prospectivos que permitan identificar que parámetros relacionados con un mejor control del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica y hacer predicciones con mayor exactitud sobre la evolución del dolor en los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosero EB, Joshi GP. Hospital readmission after ambulatory laparoscopic cholecystectomy: incidence and predictors. *J Surg Res* 2017; 219: 108e15
2. Joshi G, Kehlet H, Beloeil H, et al. Guidelines for perioperative pain management: need for re-evaluation. *Br J Anaesth* 2017; 119: 703e6
3. Kehlet H, Gray A, Bonnet F, et al. A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for postoperative analgesia following laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2005; 19: 1396e415
4. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009; 6: e1000100
4. Joshi G, Bonnet F, Kehlet H. Evidence-based postoperative pain management after laparoscopic colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2013; 15: 146e55
5. Sammour T, Barazanchi AW, Hill AG. Evidence-based management of pain after excisional haemorrhoidectomy surgery: a PROSPECT review update. *World J Surg* 2017; 41: 603e14
6. Joshi GP, Kehlet H, Rawal N, Group PW. Evidence-based guidelines for postoperative pain management. *Reg Anesth Pain Med* 2007; 32: 173
7. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trial* 1996; 17: 1e12
8. Choudhuri AH, Uppal R. A comparison between intravenous paracetamol plus fentanyl and intravenous fentanyl alone for postoperative analgesia during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Essays Res* 2011; 5:196
9. Salihoglu Z, Yildirim M, Demiroglu S, et al. Evaluation of intravenous paracetamol administration on postoperative pain and recovery characteristics in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009; 19: 321e3

10. Plunkett A, Haley C, McCoart A, et al. A preliminary examination of the comparative efficacy of intravenous vs oral acetaminophen in the treatment of perioperative pain. *Pain Med* 2017; 18: 2466e73
11. Gousheh SM, Nesioonpour S. Intravenous paracetamol for postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Pain Med* 2013; 3: 214
12. Swaika S, Parta N, Chattopadhyay S, Bisui B, Banarjee SS, Chattarjee S. A comparative study of the efficacy of intravenous Paracetamol and Dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and post-operative analgesia for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Essays Res* 2013; 7: 331
13. Bandey S, Singh V. Comparison between IV paracetamol and tramadol for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: UC05
14. Puura A, Puolakka P, Rorarius M, Salmelin R, Lindgren L. Etoricoxib pre-medication for post-operative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 688e93
15. Papadima A, Lagoudianakis E, Antonakis P, et al. Parecoxib vs. lornoxicam in the treatment of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 154e8
16. Kocaayan E, Ozkardesler S, Ozzeybek D, Bayındır S, Akan M. Comparison of effects of preoperatively administered lornoxicam and tenoxicam on morphine consumption after laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 714e9
17. Sandhu T, Paiboonworachat S, Ko-iam W. Effects of preemptive analgesia in laparoscopic cholecystectomy: a double-blind randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2011; 25: 23e7
18. Shuying L, Xiao W, Peng L, Tao Z, Ziyang L, Liang Z. Preoperative intravenous parecoxib reduces length of stay on ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Int J Surg* 2014; 12: 464e8
19. Ural SG, Yener O, Sahin H, Simsek T, Aydinli B, Ozgok A. The comparison of analgesic effects of various administration methods of diclofenac sodium, transdermal, oral and intramuscular, in early postoperative period in laparoscopic cholecystectomy operations. *Pak J Med Sci* 2014; 30: 96

20. Ahiskalioglu EO, Ahiskalioglu A, Aydin P, Yayik AM, Temiz A. Effects of single-dose preemptive intravenous ibuprofen on postoperative opioid consumption and acute pain after laparoscopic cholecystectomy. *Medicine* 2017; 96: e6200
21. Medina-Vera A, Novoa L. Reduced anaesthetic requirements and postoperative analgesics in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: premedication with intravenous paracetamol versus ketorolac, a double blind and randomised clinical trial. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2017; 64: 64e70
22. Anil A, Kaya FN, Yavas,caoglu B, Efe EM, Tu rker G, Demirci A. Comparison of postoperative analgesic efficacy of intraoperative single-dose intravenous administration of dexketoprofen trometamol and diclofenac sodium in laparoscopic cholecystectomy. *J Clin Anesth* 2016; 32: 127e33
23. Lin S, Hua J, Xu B, et al. Comparison of bupivacaine and parecoxib for postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 13824
24. Ekmekci P, Kazak Bengisun Z, Kazbek BK, Ozis € , SE, Tas,tan H, Su er AH. The efficacy of adding dexketoprofen trometamol to tramadol with patient controlled analgesia technique in post-laparoscopic cholecystectomy pain treatment. *Agri* 2012; 24: 63e8
25. Abdulla S, Eckhardt R, Netter U, Abdulla W. A randomized, double-blind, controlled trial on nonopioid analgesics and opioid consumption for postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Belg* 2012; 63: 43e50
26. Puolakka P, Puura A, Pirhonen R, et al. Lack of analgesic effect of parecoxib following laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 1027e32
27. Kouroukli I, Zompolas V, Tsekoura V, Papazoglou I,Louizos A, Panaretou V. Comparison between lornoxicam quick-release and parecoxib for post-operative analgesia after laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized, placebo-controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013; 29: 485

ANEXOS

Instrumento de recolección

Número de ficha: _____	Número de expediente: _____	Fecha: _____
------------------------	-----------------------------	--------------

Factores pre anestésicos

1. Edad: _____
2. Sexo: Femenino__ Masculino_____
3. ASA: I__ II__
4. IMC: _____
5. Morbilidad
 - a. _____
 - b. _____
 - c. _____
 - d. Otros
6. Fármacos
 - a. _____
 - b. _____
 - c. _____
 - d. Otros

Parámetros hemodinámicos en la inducción

PAM: _____

Frecuencia cardíaca: _____

Parámetros relacionados con el período transanestésico

1. Presión intraabdominal

- Presión intraabdominal 5 minutos: _____
- Presión intraabdominal 10 minutos: _____

2. Datos de inestabilidad hemodinámica

- Hipotensión _____
- Hipertensión _____
- Bradicardia _____
- Taquicardia _____

3. Datos relacionados con la cirugía

- Tiempo quirúrgico: _____
- Operador: Residente ___ Médico de Base ___
- Complicaciones transquirúrgicas
 - a. _____
 - b. _____
 - c. _____
- d. Otros

Evaluación del dolor

- Intensidad del dolor al ingreso (0): ____
- Intensidad del dolor (1h): ____
- Intensidad del dolor (2h): ____
- Intensidad del dolor (3h): ____
- Intensidad del dolor (4h): ____
- Necesidad de rescate analgésico: Si__ NO__
- Momento del rescate analgésico: 1h__ 2h__ 3h__ 4h__

Evaluación hemodinámica durante el posanestésico (recuperación)

1. PAM

- 0horas: ____
- 1horas: ____
- 2horas: ____
- 3horas: ____

2. FC

- 0horas: ____
- 1horas: ____
- 2horas: ____
- 3horas: ____

Evaluación de las reacciones adversas

1. Momento: Pre inducción ____ Posanestésico (recuperación): _____
2. Tipo de reacción adversa
 - a. _____
 - b. _____
 - c. _____
 - d. Otros

Cuadros y gráficos

Cuadro 1. Comparación de la edad entre los pacientes que recibieron una dosis única de tramadol más dexketoprofeno oral versus paracetamol como analgesia preventiva, sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2020.

Grupo de estudio	N		Media		Desviación estándar		Media de error estándar			
Dexketoprofeno más tramadol	70		42.1857		14.26691		1.70522			
Paracetamol	71		39.2958		15.95296		1.89327			
	Prueba de Levene de calidad de varianzas		Prueba de T de Student							
	F	p	t	gl	p	Dif. de media	Diferencia de EE	IC95% de la diferencia		
								Inferior	Superior	
Se asumen varianzas iguales	.286	.594	-1.1	139	0.259	-2.9	2.6	-7.9	2.1	
No se asumen varianzas iguales			-1.1	137.7	0.259	-2.9	2.6	-7.9	2.14	

F=Valor de la prueba de Levene

p= valor de significancia (se considera significativo si $p < 0.05$)

T= valor de la prueba de T de Student

gl= grados de libertad

Diferencia de medias

EE= Error estándar

Intervalo de confianza del 95% de la diferencia

Cuadro 2. Comparación de las características sociodemográficas entre los pacientes que recibieron una dosis única de tramadol más dexketoprofeno oral versus paracetamol como analgesia preventiva, sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2020.

Características sociodemográficas		Grupo de estudio				Total		Prueba de Chi ²		
		Dexketoprofeno más tramadol		Paracetamol		N	%	Valor	gl	p
		n	%	n	%					
Sexo	Femenino	55	78.6%	64	90.1%	119	84.4%	3.583	1	.058
	Masculino	15	21.4%	7	9.9%	22	15.6%			
Total		70	100.0	71	100.0	141	100.0			
ASA	ASA I	33	47.8%	41	57.7%	75	52.9%	1.382	1	.240
	ASA II	37	52.2%	30	42.3%	66	47.1%			
Total		70	100.0	71	100.0	141	100.0			

p= valor de significancia (se considera significativo si $p < 0.05$)

gl= grados de libertad

Cuadro 3. Comparación del IMC entre los pacientes que recibieron una dosis única de tramadol más dexketoprofeno oral versus paracetamol como analgesia preventiva, sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2020.

Grupo de estudio	N		Media		Desviación estándar		Media de error estándar		
Dexketoprofeno más tramadol	70		28.2471		3.65159		0.43645		
Paracetamol	71		28.7375		4.83193		0.57345		
	Prueba de Levene de calidad de varianzas		Prueba de T de Student						
	F	P	t	gl	p	Dif. de media	Diferencia de EE	IC95% de la diferencia	
								Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales	2.95	.088	.679	139	.498	.49032	.72205	-.93730	1.91794
No se asumen varianzas iguales			.680	130.5	.497	.49032	.72064	-.93536	1.91600

F=Valor de la prueba de Levene

p= valor de significancia (se considera significativo si $p < 0.05$)

T= valor de la prueba de T de Student

gl= grados de libertad

Diferencia de medias

EE= Error estándar

Intervalo de confianza del 95% de la diferencia

Cuadro 4. Comparación de la morbilidad entre los pacientes que recibieron una dosis única de tramadol más dexketoprofeno oral versus paracetamol como analgesia preventiva, sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2020.

		Grupo de estudio				Total		Chi ²
		Dexketoprofeno más tramadol		Paracetamol		n	%	p
		N	%	n	%			
Morbilidad	HTA	18	25.7	18	25.4	36	25.5	0.123
	Cardiopatía	1	1.4	1	1.4	2	1.4	
	DM	9	12.9	5	7.0	14	9.9	
	Obesidad	22	31.4	25	35.2	47	33.3	
	Hipertiroidismo	1	1.4	1	1.4	2	1.4	
	Hipotiroidismo	0	0.0	2	2.8	2	1.4	
	Epilepsia	2	2.9	1	1.4	3	2.1	
	Alergia	1	1.4	1	1.4	2	1.4	
	Migraña	0	0.0	1	1.4	1	0.7	
	AR	4	5.7	3	4.2	7	5.0	
	Otro	3	4.3	1	1.4	4	2.8	
	Negados	30	42.9	33	46.5	63	44.7	
Total		70	100.0	71	100.0	141	100.0	

F=Valor de la prueba de Levene

p= valor de significancia (se considera significativo si $p < 0.05$)

T= valor de la prueba de T de Student

gl= grados de libertad

Diferencia de medias

EE= Error estándar

Intervalo de confianza del 95% de la diferencia

Cuadro 5. Comparación de los parámetros hemodinámicos de los pacientes que recibieron una dosis única de tramadol más dexketoprofeno oral versus paracetamol como analgesia preventiva, sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2020.

	Grupo de estudio								Prueba de Levene		prueba t para la igualdad de medias						
	Dexketoprofeno más tramadol				Paracetamol				F	Sig.	t	gl	p	Dif de Med	Dif EE	IC95%	
	N	Media	DE	EE	N	Media	DE	EE								LI	LS
PAM	70	85.9	18.8	2.3	71	84.35	25.11	2.98	1.1	0.3	-0.4	139.0	0.7	-1.6	3.7	-9.0	5.8
FRECUENCIA CARDIACA	70	79.4	14.1	1.7	71	75.73	17.01	2.02	0.2	0.6	-1.4	139.0	0.2	-3.7	2.6	-8.9	1.5
PRESION INTRA-ABDOMINAL 5 MINUTOS	70	14.5	12.4	1.5	71	19.20	24.29	2.88	9.2	0.0	1.5	139.0	0.1	4.7	3.3	-1.7	11.2
PRESION INTRA-ABDOMINAL 10 MINUTOS	70	12.9	1.8	0.2	71	14.32	11.67	1.39	2.2	0.1	1.0	139.0	0.3	1.5	1.4	-1.3	4.2

Cuadro 6. Comparación de las alteraciones hemodinámicas de los pacientes que recibieron una dosis única de tramadol más dexketoprofeno oral versus paracetamol como analgesia preventiva, sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2020.

		Dexketoprofeno más tramadol		Paracetamol		Total	
		n	%	n	%	n	%
Alteraciones hemodinámicas*	HIPOTENSION	4	5.7	1	1.4	5	3.5
	HIPERTENSION	9	12.9	10	14.1	19	13.5
	BRADICARDIA	6	8.6	0	0.0	6	4.3
	TAQUICARDIA	0	0.0	3	4.2	3	2.1
	Ninguna	57	81.4	53	74.6	110	78.0
Total		70		71		141	

Los porcentajes no suman 100% ya que un individuo pudo haber presentado más de una alteración, y aquí se reporta el porcentaje de cada alteración con respecto al total de pacientes investigados en cada grupo.

Fuente: ficha de recolección

Cuadro 7. Comparación de la duración de la cirugía, entre los pacientes que recibieron una dosis única de tramadol más dexketoprofeno oral versus paracetamol como analgesia preventiva, sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2020.

Grupo de estudio	N		Media		Desviación estándar		Media de error estándar			
Dexketoprofeno más tramadol	70		51.6571		24.50429		2.92882			
Paracetamol	71		65.4225		68.37390		8.11449			
	Prueba de Levene de calidad de varianzas			Prueba de T de Student						
	F	p	t	gl	p	Dif. de media	Diferencia de EE	IC95% de la diferencia		
								Inferior	Superior	
Se asumen varianzas iguales	8.65	0.004	1.59	139	.115	13.76539	8.67460	-3.4	30.9	
No se asumen varianzas iguales			1.6	87.9	.114	13.76539	8.62687	-3.4	30.9	

F=Valor de la prueba de Levene

p= valor de significancia (se considera significativo si $p < 0.05$)

T= valor de la prueba de T de Student

gl= grados de libertad

Diferencia de medias

EE= Error estándar

Intervalo de confianza del 95% de la diferencia

Cuadro 8. Comparación del nivel del dolor postquirúrgico entre los pacientes que recibieron una dosis única de tramadol más dexketoprofeno oral versus paracetamol como analgesia preventiva, sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2020.

	Dexketoprofeno más tramadol			Paracetamol			Dif	T de student
	N	Media	DE	N	Media	DE		p
INTENSIDAD DEL DOLOR AL INGRESO	70	0.07	0.60	71	0.14	0.59	0.07	0.490
INTENSIDAD DEL DOLOR 1H	69	0.46	1.13	71	0.51	1.07	0.04	0.816
INTENSIDAD DEL DOLOR 2H	67	0.99	1.67	69	1.14	1.40	0.16	0.546
INTENSIDAD DEL DOLOR 3H	61	1.39	1.33	64	1.66	1.31	0.26	0.269
INTENSIDAD DEL DOLOR 4H	54	1.59	1.02	59	1.61	0.98	0.02	0.926

Dif=Diferencia entre las medias observadas en cada grupo

p= valor de significancia (se considera significativo si $p < 0.05$)

Cuadro 9. Comparación de los casos que requirieron analgesia de rescate entre los pacientes que recibieron una dosis única de tramadol más dexketoprofeno oral versus paracetamol como analgesia preventiva, sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2020.

	Paracetamol			Dexketoprofeno más tramadol			p
		n	Porcentaje en base a los casos que permanecen en el estudio		n	Porcentaje en base a los casos que permanecen en el estudio	
Intensidad del dolor al ingreso	71	1	1.43	70	0	0.00	0.765
Intensidad del dolor 1h	70	2	2.90	70	2	2.82	0.325
Intensidad del dolor 2h	68	6	8.96	68	5	7.25	0.321
Intensidad del dolor 3h	62	7	11.48	63	5	7.81	0.098
Intensidad del dolor 4h	55	2	3.70	58	2	3.39	0.732
			Porcentaje acumulado en base al total de participantes			Porcentaje acumulado en base al total de participantes	
Casos acumulados	71	18	25.35	70	14	20.00	0.165

Fuente: Ficha de recolección

Cuadro 10. Comparación de las reacciones adversas entre los pacientes que recibieron una dosis única de tramadol más dexketoprofeno oral versus paracetamol como analgesia preventiva, sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2020.

		TIPO DE FICHA				Total	
		Paracetamol		Dexketoprofeno más tramadol		n	%
		N	%	n	%		
TIPO DE REACION ADVERSA		63	88.7%	57	81.4%	120	85.1%
	CEFALEA	2	2.8%	1	1.4%	3	2.1%
	HIPERTENSION	0	0.0%	1	1.4%	1	.7%
	MAREO	1	1.4%	1	1.4%	2	1.4%
	NAUSEA	4	5.6%	7	10.0%	3	2.1%
	VOMITO	2	2.8%	3	4.2%	4	2.8%
Total		71	100.0%	70	100.0%	141	100.0%

F=Valor de la prueba de Levene

p= valor de significancia (se considera significativo si $p < 0.05$)

T= valor de la prueba de T de Student

gl= grados de libertad

Diferencia de medias

EE= Error estándar

Intervalo de confianza del 95% de la diferencia

Cuadro 11. Comparación la PAM y FC entre los pacientes que recibieron una dosis única de tramadol más dexketoprofeno oral versus paracetamol como analgesia preventiva, sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2020.

	Dexketoprofeno				Paracetamol				T de student
	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar	p
PAM 0 HORAS	70	82.8	13.0	1.6	71.0	78.9	18.3	2.2	0.146
PAM 1 HORA	70	82.4	20.6	2.5	71.0	81.5	15.7	1.9	0.770
PAM 2 HORAS	70	86.2	14.0	1.7	71.0	80.5	19.6	2.3	0.050
PAM 3 HORAS	68	85.9	15.8	1.9	71.0	94.9	92.3	10.9	0.428
FC 0 HORAS	70	66.7	12.4	1.5	71.0	64.0	14.9	1.8	0.241
FC 1 HORA	70	69.8	11.4	1.4	71.0	65.2	12.8	1.5	0.024
FC 2 HORAS	69	72.0	14.1	1.7	71.0	70.9	12.0	1.4	0.601
FC 3 HORAS	67	83.2	83.8	10.2	71.0	72.3	13.7	1.6	0.282

F=Valor de la prueba de Levene

p= valor de significancia (se considera significativo si $p < 0.05$)

T= valor de la prueba de T de Student

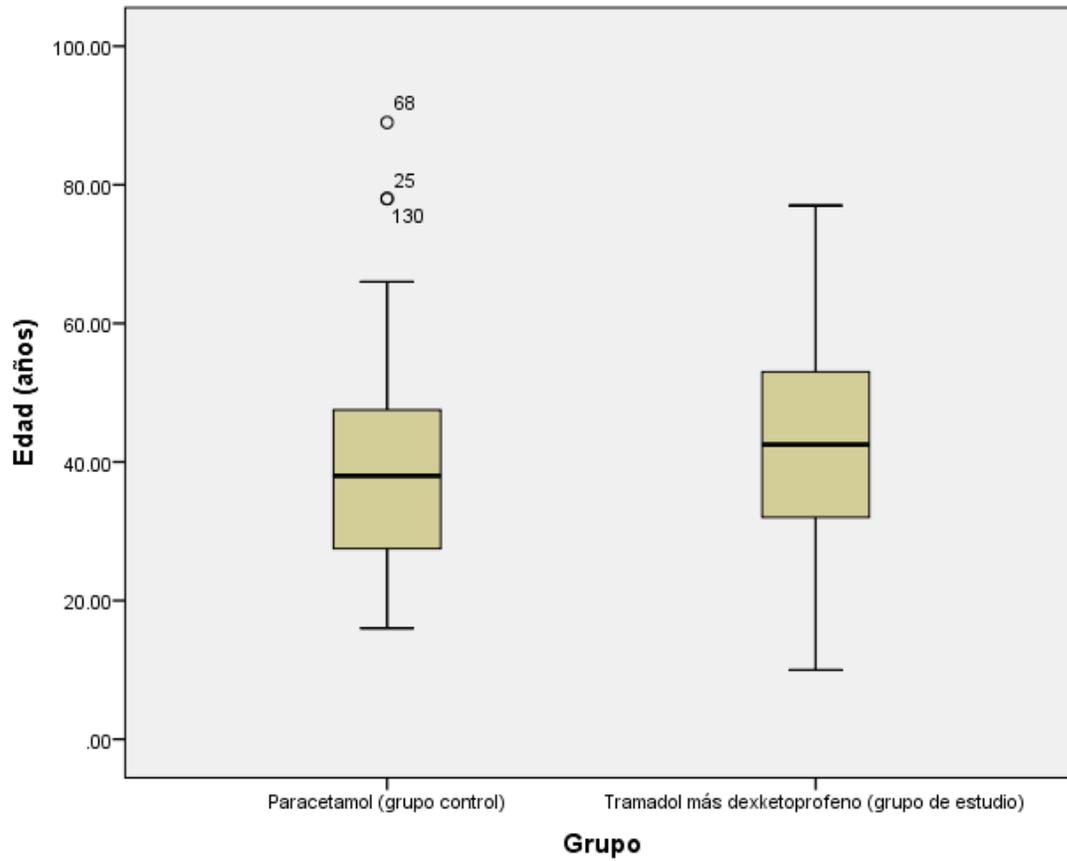
gl= grados de libertad

Diferencia de medias

EE= Error estándar

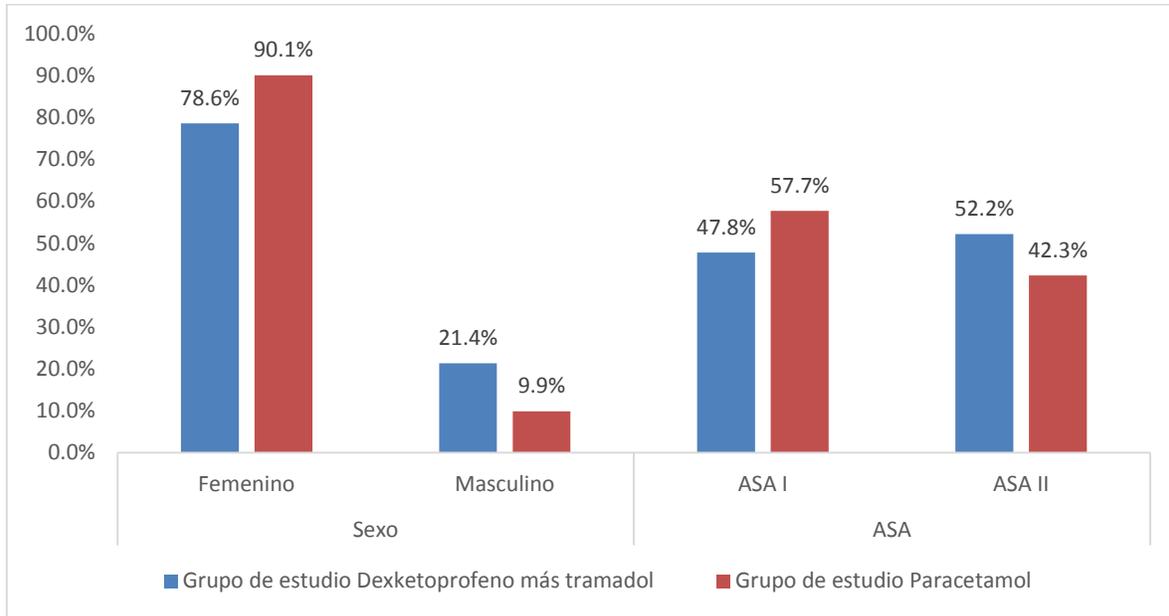
Intervalo de confianza del 95% de la diferencia

Gráfico 1. Comparación de la edad entre los pacientes que recibieron una dosis única de tramadol más dexketoprofeno oral versus paracetamol como analgesia preventiva, sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2020.



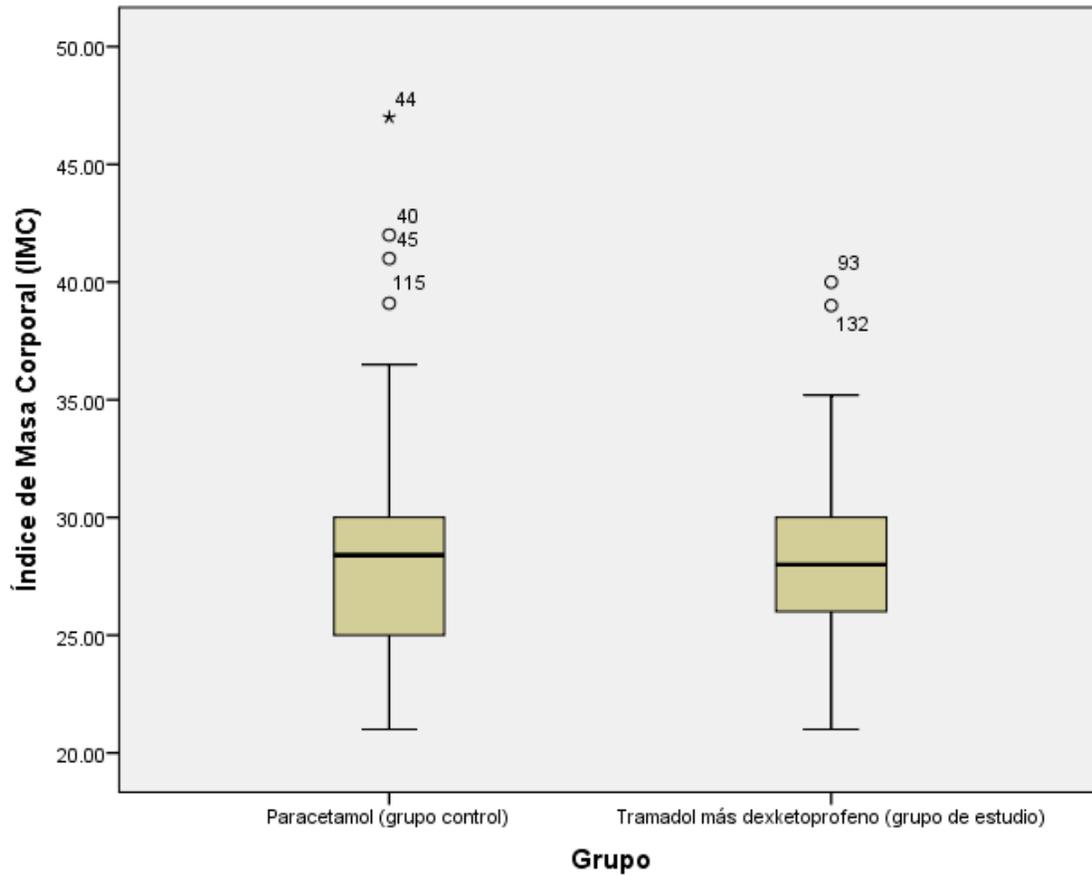
Fuente: Cuadro 1

Gráfico 2. Comparación de las características sociodemográficas entre los pacientes que recibieron una dosis única de tramadol más dexketoprofeno oral versus paracetamol como analgesia preventiva, sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2020.



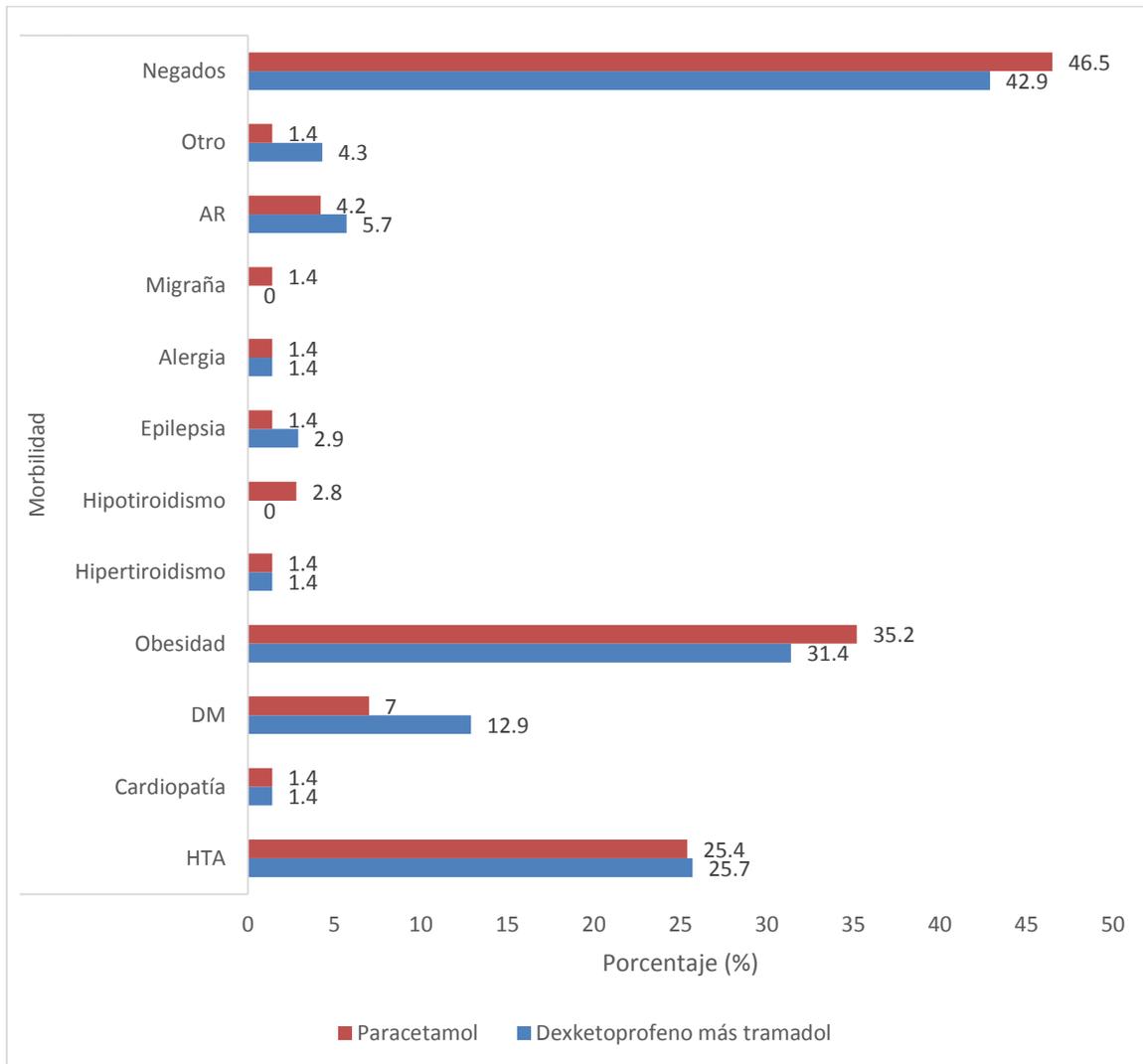
Fuente: Cuadro 2

Gráfico 3. Comparación del IMC entre los pacientes que recibieron una dosis única de tramadol más dexketoprofeno oral versus paracetamol como analgesia preventiva, sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2020.



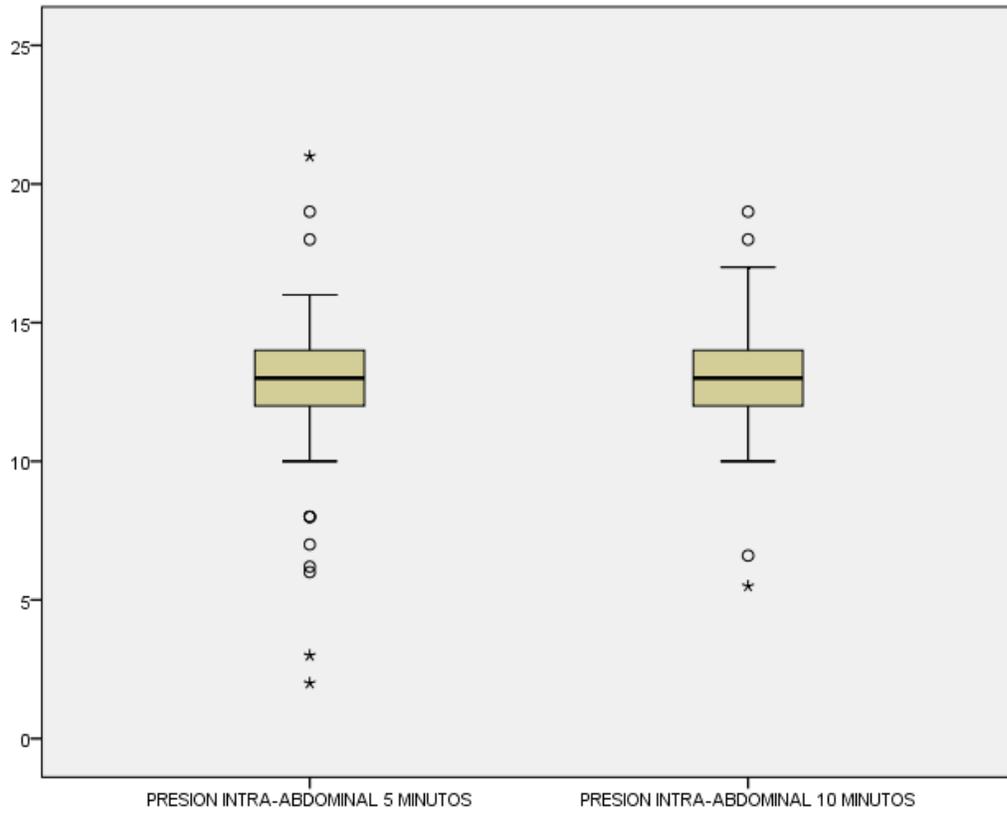
Fuente: Cuadro 3

Gráfico 4. Comparación de la morbilidad entre los pacientes que recibieron una dosis única de tramadol más dexketoprofeno oral versus paracetamol como analgesia preventiva, sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2020.



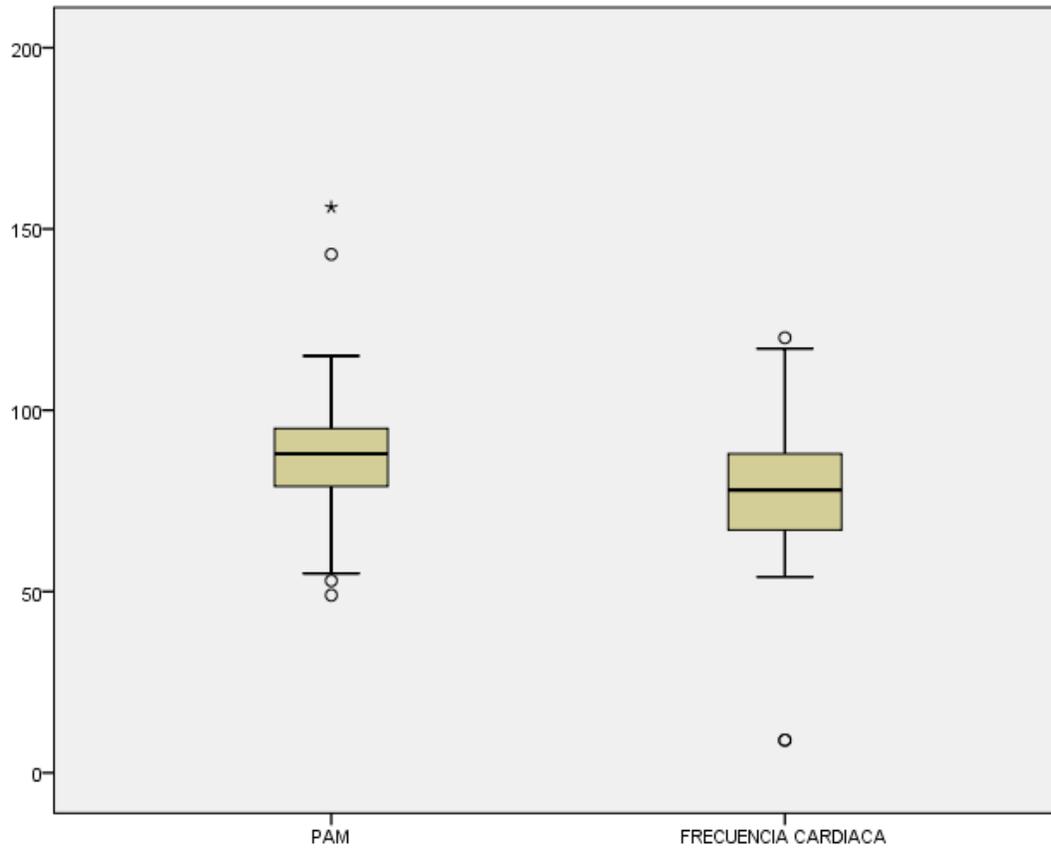
Fuente: Cuadro 4

Gráfico 5a. Comparación de los parámetros hemodinámicos de los pacientes que recibieron una dosis única de tramadol más dexketoprofeno oral versus paracetamol como analgesia preventiva, sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2020.



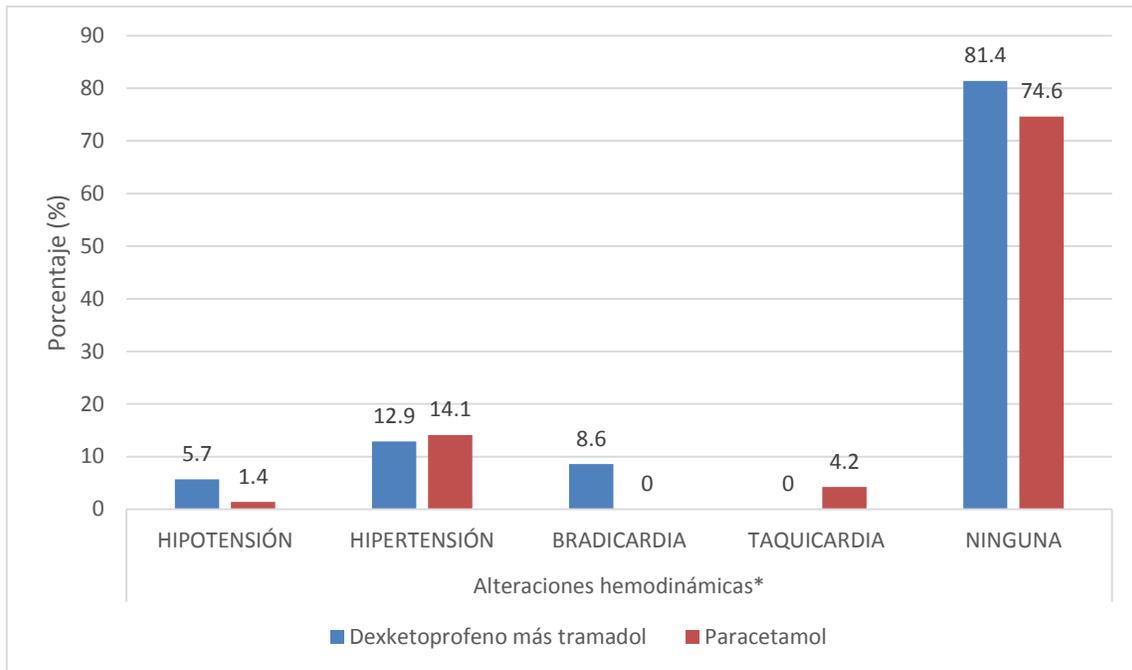
Fuente: Cuadro 5

Gráfico 5b. Comparación de los parámetros hemodinámicos de los pacientes que recibieron una dosis única de tramadol más dexketoprofeno oral versus paracetamol como analgesia preventiva, sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2020.



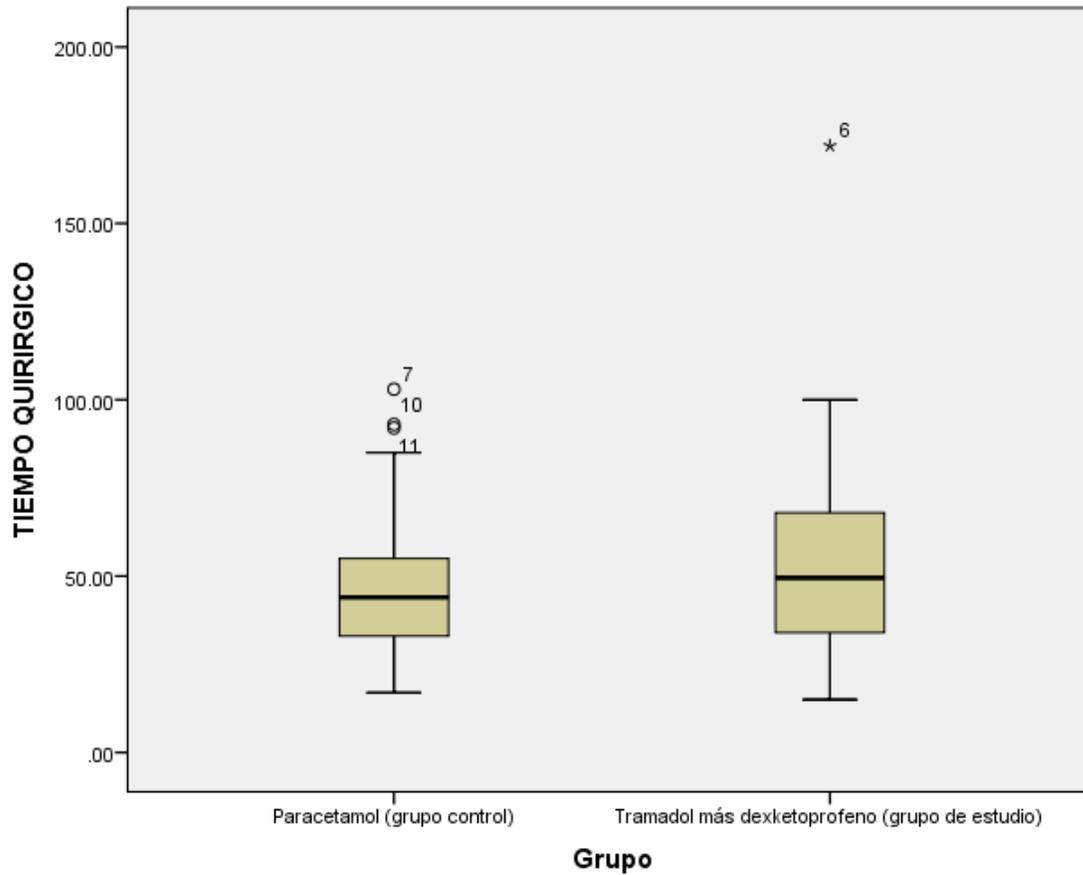
Fuente: Cuadro 5

Gráfico 6. Comparación de las alteraciones hemodinámicas de los pacientes que recibieron una dosis única de tramadol más dexketoprofeno oral versus paracetamol como analgesia preventiva, sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2020.



Fuente: Cuadro 6

Gráfico 7. Comparación de la duración de la cirugía, entre los pacientes que recibieron una dosis única de tramadol más dexketoprofeno oral versus paracetamol como analgesia preventiva, sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2020.



Fuente: Cuadro 7