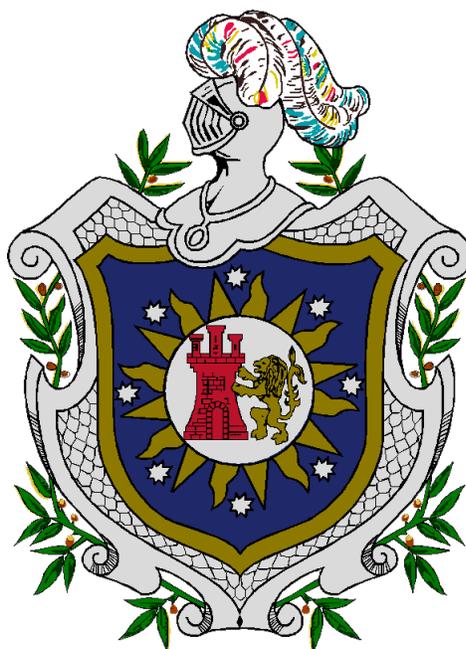


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA**  
**HOSPITAL ESCUELA ANTONIO LENIN FONSECA**  
**SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA**



**TESIS MONOGRAFICA PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA DE  
ANESTESIOLOGIA Y REANIMACION.**

**EFICACIA DE PARACETAMOL INTRAVENOSO EN LA ANALGESIA MULTIMODAL  
EN CIRUGIAS ABDOMINALES ELECTIVAS EN EL HOSPITAL ESCUELA ANTONIO  
LENIN FONSECA EN EL PERIODO DE NOVIEMBRE – DICIEMBRE DEL AÑO 2017.**

**AUTORA:**

**Dra. Eyda Isayana Bellorín Hernández.**

**Médico residente III año Anestesia.**

**Tutor:**

**Dr. Carlos Alberto Gutiérrez Alemán.**

**Médico Anestesiólogo HEALF.**

## **Dedicatoria**

Dedicado a la Oma, que desde el cielo me cuida y me protege.

## **Agradecimiento.**

Le agradezco a Dios que gracias a Él he logrado concluir mi carrera.

A mi madre Emma quien siempre ha sido un ejemplo.

A mi compañero de vida David por el apoyo y la incansable paciencia.

A mis hermanos por comprenderme a pesar de no poder acompañarles en todo momento.

Al Dr. Carlos Gutiérrez, que sin su ayuda y conocimientos no hubiese sido posible realizar esta tesis.

A mis amigos por estar siempre a mi lado.

Al laboratorio Acino por su colaboración en la realización de este trabajo.

A todos aquellos que siguen estando cerca de mí y que le regalan a mi vida algo de ellos.

## **Opinión del tutor.**

Los conocimientos en la fisiopatología del dolor postoperatorio han sido fundamentales para el manejo del mismo y nos han dado la pauta que fundamenta el manejo multimodal de la analgesia. De todos es conocida las repercusiones negativas que tiene el dolor postoperatorio para la recuperación inmediata y el dolor es una de las mayores preocupaciones que el paciente tiene, por lo tanto su manejo adecuado se convierte en una prioridad en el manejo anestésico.

En nuestro medio el manejo del dolor postoperatorio se ha reducido al uso de AINES y con suerte a una dosis de morfina que en la mayoría de las veces es insuficiente y por otro lado los anestesiólogos hemos delegado el manejo del dolor a los cirujanos, todo esto hace que la incidencia del dolor sea inaceptablemente alta, negándole a nuestros pacientes lo que debe considerarse un derecho humano, como lo es una recuperación postoperatoria libre del dolor que le permite una recuperación rápida y satisfactoria.

La analgesia multimodal no es un concepto nuevo, pero para nosotros el uso del paracetamol intravenoso si lo es, debido a que hasta hace poco lo tenemos disponible, aunque no el sistema de atención pública. El trabajo de la Dra. Bellorín titulado eficacia del paracetamol intravenoso en cirugías abdominales electivas en el hospital escuela Antonio Lenin Fonseca nos ofrece la primera experiencia formalmente escrita en nuestro país, aunque los resultados encontrados son los lógicamente esperados, nos debe incentivar a los anestesiólogos a incluir el paracetamol en el manejo del dolor postoperatorio y al ministerio de salud a incluirlo en la lista básica de medicamentos.

Una vez revisado el trabajo considero que reúne los requisitos para ser presentado y defendido para optar al título de especialista en anestesiología y solo me queda felicitar a la Dra. Bellorín por su trabajo.

Dr. Carlos Alberto Gutiérrez Alemán.

Especialista en Anestesiología.

## Resumen.

Se realizó un ensayo clínico controlado con el objetivo de evaluar la eficacia del paracetamol intravenoso como parte de la analgesia multimodal en pacientes sometidos a cirugías abdominales electivas en el Hospital Antonio Lenin Fonseca. Se incluyeron en el estudio 70 pacientes distribuyéndose aleatoriamente 35 pacientes para el grupo A y 35 para el B. Al grupo A se le administro paracetamol intravenoso más dipirona 2 gramos y dexametasona 8 mg, y al grupo B se le administro dipirona 2 gramos vía intravenosa y dexametasona 8 mg. Se valoraron datos generales, duración de la analgesia postoperatoria, reacciones adversas medicamentosas y analgesia de rescate. Los resultados principales fueron pacientes del sexo femenino entre la tercera y cuarta década de la vida, ASA I. La analgesia multimodal con paracetamol intravenoso fue más efectiva llegando el 91.4% de los pacientes sin dolor a la recuperación, mientras que el grupo que no recibió paracetamol fue de 62.9%,  $p: 0.017$ . El tiempo al primer rescate resulto ser más prolongado con paracetamol siendo de 5.6 horas y sin paracetamol 4.46 horas,  $p: 0.01$ , el promedio de dosis usada de morfina de rescate fue de 0.29 en el grupo que recibió paracetamol y de 1.31 en el que no recibió paracetamol ( $p: 0.00$ ). Conclusión la analgesia multimodal con paracetamol intravenoso tiene mayor duración y requirió de menos rescates analgésicos. No hubo reacciones adversas medicamentosas en ambos grupos por lo que podemos utilizar con seguridad la analgesia multimodal con paracetamol intravenoso.

Índice.

**Dedicatoria.**

**Agradecimientos.**

**Resumen.**

<b>Introducción.</b> .....	<b>2</b>
<b>Antecedentes.</b> .....	<b>4</b>
<b>Justificación.</b> .....	<b>6</b>
<b>Planteamiento del problema.</b> .....	<b>7</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>8</b>
<b>Marco teórico.</b> .....	<b>9</b>
<b>Hipótesis.</b> .....	<b>26</b>
<b>Diseño metodológico.</b> .....	<b>27</b>
<b>Resultados.</b> .....	<b>30</b>
<b>Análisis de resultados.</b> .....	<b>32</b>
<b>Conclusiones.</b> .....	<b>35</b>
<b>Recomendaciones.</b> .....	<b>36</b>
<b>Bibliografía.</b> .....	<b>37</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>39</b>

## Introducción.

El dolor agudo es producido por un daño tisular importante y su duración depende del lapso estimado como suficiente para que los tejidos sanen, determinado en una duración de tres meses como duración límite. El dolor postoperatorio se incluye en este tipo de dolor y es una de las entidades que sigue presentando un gran reto en la actualidad, debido a la multitud de factores que lo rodean, incluyendo mitos y creencias falsas, de gran repercusión en el área de la salud, pues afecta tanto a los pacientes quirúrgicos que lo padecen, a la familia que “sufre” junto al paciente, como a los médicos tratantes. El dolor agudo se asocia a respuestas autonómicas, psicológicas y conductuales, en conjunto provocados por estímulos nocivos en la piel, estructuras somáticas, superficiales y profundas o viscerales, disfunción muscular o visceral. La presencia de dolor postoperatorio se ha relacionado con deterioro de la función respiratoria por disminución de los volúmenes pulmonares, complicaciones cardiovasculares por liberación de catecolaminas, complicaciones endocrino-metabólicas, digestivas y psicológicas. El diagnóstico del dolor es habitualmente fácil y un adecuado manejo ayuda a proporcionar una mayor comodidad al paciente, lo que mejora su cooperación con las indicaciones para el periodo postoperatorio y acorta el tiempo de recuperación. Además, la relación costo-beneficio es favorable al acortar el tiempo de estancia hospitalaria y un número menor de reingresos hospitalarios por dolor.

Otro aspecto importante a tener en cuenta es, cuando nos referimos al dolor fisiológico, la función biológica del dolor agudo: protección y alarma, para evitar un daño mayor y mantener homeostasis. Sin embargo el dolor postoperatorio, como ya se mencionó, es un tipo especial de dolor agudo: no tiene función biológica; se trata de un dolor iatrógeno cuyo control inadecuado conduce a reacciones fisiopatológicas y psicológicas anormales causantes de complicaciones no infrecuentes.

No tratar adecuadamente el dolor postoperatorio agudo puede conducir eventualmente al desarrollo de dolor postoperatorio crónico (persiste más allá de 3-6 meses después de la cirugía) y reduce significativamente su calidad de vida a largo plazo.

Está bien establecido que el manejo preventivo/ intraquirúrgico del dolor, la analgesia multimodal y la utilización de técnicas quirúrgicas que evitan daños en los nervios, son favorables para prevenir el dolor postoperatorio crónico. La técnica de analgesia preventiva y multimodal como método de elección es sencilla de aplicar y ofrece grandes ventajas. La analgesia multimodal es la más empleada actualmente. En ésta se emplean dosis menores debido a que la combinación de técnicas y medicamentos potencia el efecto analgésico, brindando una mejor analgesia postoperatoria con menos efectos colaterales.

Mediante la analgesia preventiva se pueden evitar cambios en las vías de transmisión de los impulsos nociceptivos con el uso de agentes analgésicos antes de la incisión quirúrgica, previniendo o reduciendo la memoria dolorosa, disminuyendo así los requerimientos analgésicos postoperatorios.

El paracetamol se ha usado junto con los opioides para el tratamiento del dolor leve a moderado por décadas. El paracetamol intravenoso tiene relativamente poco tiempo de estar disponible en nuestro medio hasta hace poco, solo estaba disponible en formas de dosificación oral y rectal. En comparación con la vía intravenosa, las preparaciones orales tienen un inicio de acción más lento y las formas rectales tienen menor biodisponibilidad. Siendo un Analgésico y antipirético, inhibidor de la síntesis periférica y central de prostaglandinas, por acción sobre la ciclooxigenasa. Bloquea la generación del impulso doloroso a nivel periférico. Actúa sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura, por lo que además de la reducción del dolor, su uso se asocia con disminuciones concomitantes de la fiebre postoperatoria. Su acción antiinflamatoria es muy débil y no presenta otras acciones típicas de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por ejemplo efecto antiagregante o gastrolesivo, por lo que se considera que podría ser un adecuado agente a utilizar para el manejo del dolor postoperatorio, sobre todo en sujetos en los que el uso de AINES está contraindicado.

## **Antecedentes.**

Mejía Cruz Dagoberto, 2013, realizó un estudio con el tema Eficacia del acetaminofén en la analgesia preventiva en colecistectomía convencional de octubre a diciembre del 2012 en el hospital escuela Antonio Lenin Fonseca. Se realizó un estudio tipo ensayo clínico, simple doble ciego, controlado y aleatorizado en 64 pacientes sometidos a colecistectomía convencional bajo anestesia general, para lo cual se formaron dos grupos de 32 pacientes cada uno, ASA I y II. Al grupo A se le administro 1 gramo de acetaminofén media hora antes de iniciar la cirugía y después de la inducción anestésica su dosis de ketorolaco y al grupo B se le administro solo ketorolaco después de la inducción anestésica, donde se obtuvo que el grupo A al llegar a recuperación 94% de los pacientes presento un EVA de 0-3, con respecto al grupo B que solo el 25 % presentaron un EVA de 0-3, al alta de recuperación el grupo A y el B 100% de los pacientes presento un EVA de 0-3, a las 6 horas posquirúrgicas el grupo A 100% presento un EVA de 0-3, mientras que el grupo B solo el 78% presento EVA de 0-3, a las 8 horas posquirúrgicas el primer grupo 100% presentaron un EVA de 0-3 y el grupo B solo el 84% presento EVA de 0-3, a las 12 horas posquirúrgico el grupo A 94% de los pacientes presento EVA de 0-3 y el grupo B 81% presento EVA de 0-3%, así mismo el grupo A solo el 6% de los pacientes requirieron analgesia de rescate y el grupo B 22% si la requirieron. Llegando a la conclusión que la intensidad del dolor de acuerdo a la EVA fue menor en el grupo A donde se aplicó analgesia preventiva con acetaminofén durante todas las valoraciones.

McNicol Ewan D, Ferguson Mckenzie C, Haroutounian Simon, Carr Daniel B, Schumann Roman, 2016. Elaboraron un estudio con el tema Paracetamol intravenoso de dosis única o propacetamol intravenoso para el dolor postoperatorio. Esta revisión evaluó los datos de 36 estudios de participantes (3896 en total) que experimentaban dolor moderado a intenso después de diversas cirugías. Halló que las formulaciones intravenosas (IV) del paracetamol (propacetamol IV o paracetamol IV) proporcionaron alivio del dolor durante un período de cuatro horas en cerca del 40% de los participantes. Las comparaciones directas con otros analgésicos, como la morfina y los antiinflamatorios, no mostraron ninguna diferencia en cuanto a la efectividad. El propacetamol IV y el paracetamol IV produjeron pocos efectos secundarios. Sin embargo, los participantes que recibieron propacetamol IV se quejaron de dolor en el sitio donde se infundió la medicación más a menudo que los que recibieron placebo o paracetamol IV.

Golzarri-Moreno Manuel, Arriola Cano Jeanet, Torres-Aguilar Yurheni, Quintero-García Mario Alberto, Alejo García José Antonio, 2015, realizaron un estudio con el tema Eficacia de la monoterapia analgésica postoperatoria con paracetamol intravenoso comparado con ketorolaco intravenoso en cirugía abdominal. Se realizó un ensayo clínico controlado, comparativo, prospectivo, aleatorizado. Se incluyeron 43 pacientes adultos, estado físico de la ASA I y II, sometidos a cirugías abdominales electivas, divididas en cirugía laparoscópica, cirugía abierta menor y mayor. Se distribuyeron en dos grupos. Al grupo de estudio se le administró paracetamol un gramo intravenoso cada ocho horas, y al grupo control, ketorolaco 30 miligramos intravenosos cada ocho horas. Ambos grupos con rescate analgésico con tramadol 50 miligramos intravenosos.

**Resultados:** Veintidós individuos formaron parte del grupo de paracetamol y 21 del grupo control. La intensidad del dolor no tuvo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. El tiempo al primer rescate y el número total de rescates no fueron estadísticamente significativos para el total de las cirugías, así como para los grupos de cirugías laparoscópicas y abiertas menores. En las cirugías abiertas mayores, el tiempo para el primer rescate resultó estadísticamente significativo (paracetamol: media 5.33, DE 1.53; ketorolaco: media 1.70, DE 0.45;  $p = 0.03$ ). Conclusiones: Como monoterapia, el paracetamol tiene igual eficacia analgésica que el ketorolaco para el tratamiento del dolor postoperatorio.

Winger SJ, Miller H, Minkowitz HS et al. Clin Ther 2010. Realizaron un estudio aleatorio, doble ciego, de grupos paralelos en 244 adultos sometidos a cirugía laparoscópica abdominal, demostró que, en comparación con placebo, Paracetamol IV (tanto 1000 mg cada 6 horas y 650 mg cada 4 horas) se asoció con una reducción significativa de la SDID24 (suma de las diferencias de intensidad del dolor durante 24 horas), además el tiempo de la primera dosis de alivio del dolor fuerte, fue significativamente más corto con Paracetamol IV 1000 mg frente a placebo (media de 24.9 vs 53.9 minutos, respectivamente). Este estudio sugiere que Paracetamol IV proporciona una analgesia eficaz en adultos después de la cirugía laparoscópica abdominal.

Manjunath KR, Lohith B, Kumar N. R, Ravishankar V. Int J Med Health Sci. 2015. Efectos analgésicos preventivos del paracetamol intravenoso en cirugías laparoscópicas. Los resultados se sustentan en un estudio en el que Paracetamol IV 1000 mg fue administrado 30 minutos antes de la inducción de la anestesia en pacientes sometidos a cirugías laparoscópicas (N = 70). En comparación con placebo, la media del puntaje EVA fue significativamente menor en todos los puntos ( $P < 0.05$ ), excepto a los 15 minutos. Además, Paracetamol IV preemptivo redujo significativamente el número total de analgésicos de rescate requeridos 24 horas después de la cirugía ( $0.50 \pm 0.50$  vs  $1.85 \pm 0.64$  para placebo;  $P < 0.05$ ) y también redujo la media de DPH ( $2.41 \pm 0.85$  vs  $3.08 \pm 1.17$  días para placebo;  $P < 0.008$ ).

Apfel CC, Souza K, Portillo J, Dalal P, Bergese SD, 2015. En su estudio satisfacción del paciente con paracetamol intravenoso donde se llevó a cabo un análisis conjunto de los datos de cinco estudios aleatorios, controlados con placebo en adultos sometidos a cirugía electiva, para evaluar si las reducciones mediadas de Paracetamol IV en el dolor postoperatorio y el consumo de opioides, conducen a mejorar la satisfacción del paciente al administrarse como parte del manejo multimodal del dolor postoperatorio. Al comparar con placebo, los pacientes que recibieron Paracetamol IV tuvieron más del doble de probabilidades de informar satisfacción "excelente" (32.3% vs 15.9%, respectivamente). Los resultados fueron similares para la calificación "buena".

## **Justificación.**

El dolor postoperatorio alcanza una intensidad severa en una proporción elevada de los pacientes. Lo anterior contrasta con los avances logrados en el conocimiento fisiopatológico del dolor, al desarrollo de nuevos medicamentos y al diseño de nuevas técnicas para su tratamiento. Más de la mitad de los pacientes postquirúrgicos experimentan dolor postoperatorio severo de forma innecesaria. La evidencia ha demostrado que un inadecuado alivio del dolor postoperatorio tiene consecuencias fisiológicas y psicológicas nocivas en los pacientes, aumenta la morbimortalidad, prolonga la estancia hospitalaria y proyecta una imagen negativa del medio sanitario ante una población cada vez mejor informada y más exigente. El dolor causa un incremento de la actividad simpática con múltiples efectos en varios órganos y sistemas. En pacientes susceptibles puede inducir fenómenos de isquemia miocárdica, al aumentar la frecuencia cardíaca y el trabajo cardíaco. Además, esta hiperactividad simpática incrementa la incidencia de íleo, retención urinaria, náusea y vómito postoperatorio por lo que este debe ser clasificado y manejado como un dolor intenso.

Los opiáceos han sido desde hace mucho tiempo la piedra angular de manejo agudo del dolor postoperatorio. Mientras los opiáceos son rápidos y efectivos para controlar dolor postoperatorio, no son sin considerables efectos adversos. Los más comunes efectos secundarios relacionados con los opiáceos incluyen náuseas, vómitos, estreñimiento y los más graves incluyen depresión respiratoria, hipotensión, sedación. Todos estos efectos adversos tienen un alto potencial para administración de medicamentos adicionales, menor satisfacción del paciente, mayor costo y duración de la estadía.

El control del dolor postoperatorio agudo, proporciona efectos benéficos de interés para el paciente, que es la parte más importante, al disminuir la morbimortalidad postoperatoria.

Con este estudio se pretendió demostrar la efectividad del paracetamol intravenoso y que su adición a los analgésicos complementarios puede llevar a mejorar significativamente el alivio del dolor y la disminución del consumo de opioides, realizando una valoración de la intensidad del dolor. Además de aportar sugerencias terapéuticas de forma preventiva para el manejo del dolor postoperatorio en busca de reducir la morbilidad recordando que el paracetamol se encuentra como pauta en el tratamiento del dolor en los tres primeros escalones de la escalera del dolor de la OMS.

## **Planteamiento del problema.**

¿Cuál es la eficacia y seguridad del paracetamol intravenoso como parte del manejo multimodal del dolor postoperatorio?

## **Objetivos**

### **Objetivo General:**

Evaluar la eficacia y seguridad del paracetamol intravenoso como parte del manejo multimodal del dolor postoperatorio, en cirugías abdominales electivas en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, en el periodo de Octubre – Diciembre del año 2017.

### **Objetivos Específicos:**

1. Identificar las características generales de la población en estudio.
2. Determinar la frecuencia del dolor postoperatorio inmediato en ambos grupos de estudio.
3. Clasificar la intensidad del dolor postoperatorio según la escala visual análoga (EVA) en los dos grupos de estudio.
4. Determinar el consumo de opiáceos como analgesia de rescate.
5. Evaluar la seguridad de los medicamentos utilizados en la investigación.

## Marco teórico.

### Definición del dolor.

La International Association for the Study of Pain (IASP) ha definido el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a lesión tisular real o potencial, o descrita en los términos de esa lesión”.

### Clasificación.

#### Según su cronología:

**Dolor agudo:** es una compleja constelación de sensaciones displacenteras y expresiones emocionales asociada al daño tisular, ya por estimulación nociva (inflamación), ya por lesión directa (ruptura mecánica o estiramiento). La aparición del dolor es inmediata en relación a la injuria y de relativa corta duración. Se toma como duración habitual, un tiempo variable entre pocos minutos, hasta uno o tres meses; la razón de esta variabilidad está dada por su evolutividad: con un tratamiento adecuado centrado en su etiología o por la evolución normal de la circunstancia que lo causa, es una dolencia que desaparece en horas, días o semanas.

**Dolor crónico:** es el dolor que dura más de tres meses, con variación de 1-6 meses, se debe a estímulos nociceptivos periféricos o disfunción central o periférica del sistema nervioso central, incluyéndose aquí el dolor oncológico.

Es considerado un proceso patológico crónico de estructuras somáticas y viscerales, acompañado en mayor o menor grado por la disfunción del sistema nervioso periférico, central o ambos. El dolor crónico no tiene una función biológica, su diagnóstico y tratamiento son más complejos que en el dolor agudo. El dolor crónico se acompaña análogamente al agudo, por un cortejo de respuestas cardiovasculares, respiratorias, metabólicas y neuroendocrinas pero es la mayor repercusión a nivel psicológico y conductual: la suma del dolor físico, ansiedad, irritabilidad, depresión, el odio y el miedo retroalimentan un círculo de perpetuidad denominado “dolor total”.

Es importante tener esto en cuenta ya que variados tipos de dolor, entre los que se hallan el dolor postoperatorio, pueden derivar en un dolor crónico si no son tratados adecuadamente<sup>1</sup>.

El dolor postoperatorio es un dolor de carácter agudo que aparece fundamentalmente a consecuencia de la estimulación nociceptiva resultante de la agresión quirúrgica. Sin embargo, hay que considerar otras posibles fuentes de dolor, como la distensión vesical o intestinal, los espasmos musculares, lesiones nerviosas secundarias a tracciones indebidas durante el acto operatorio o patologías médicas diversas, ya que todas ellas pueden afectar al paciente y dificultar el tratamiento adecuado del dolor.

Este dolor se genera tanto por mecanismos directos (sección de terminaciones nerviosas a nivel de las diferentes estructuras afectadas por la manipulación quirúrgica) como

indirectos (liberación de sustancias algógenas capaces de activar y/o sensibilizar los receptores encargados de procesar la sensación nociceptiva<sup>2</sup>.

### **Según la localización del dolor:**

**Dolor Somático:** es producido por la activación de los nociceptores de la piel, hueso y partes blandas. Es un dolor sordo, continuo y bien localizado.

**Dolor Visceral:** es ocasionado por la activación de nociceptores por infiltración, compresión, distensión, tracción o isquemia de víscera pélvicas abdominales o torácicas. Es pobremente localizado, descrito como profundo y opresivo. Cuando es agudo se acompaña de manifestaciones vegetativas como náuseas, vómitos, sudoración taquicardia y aumento de la presión arterial<sup>3</sup>.

### **Según el mecanismo fisiopatológico del dolor.**

**Nociceptivo** (también llamado dolor fisiológico o de protección) se produce cuando los estímulos nocivos activan receptores sensoriales especializados (nociceptores), que transforman los estímulos en señales eléctricas. Estas señales se transmiten al cerebro a través del sistema nervioso central (SNC), en el que se perciben como dolor. El dolor nociceptivo es *somático* o *visceral*, dependiendo de la ubicación de los nociceptores involucrados. Es el tipo más común de dolor agudo<sup>2</sup>.

**Dolor neuropático** (también llamado dolor fisiopatológico y perjudicial) es neuropático o simpático. Ambos tipos son causados por los nervios dañados, los cuales pueden llegar a ser inestables y disparar señales aleatorias y caóticas, anormales en el cerebro<sup>2</sup>.

### **Integración del dolor.**

El dolor se integra en tres niveles: el sensitivo, el cognitivo y el emotivo-afectivo. De la integración final de estos tres componentes depende la percepción final del dolor en la persona. Además, cuenta con los siguientes componentes: nocicepción, percepción del dolor, sufrimiento y comportamientos del dolor, cada uno de los cuales posee un substrato anatómico, fisiológico y psicológico<sup>3</sup>.

### **Nocicepción**

Es la capacidad del organismo para detectar un estímulo nocivo<sup>3</sup>. Se inicia con el estímulo captado por terminaciones nerviosas libres conocidas como nociceptores, que se encuentran en la piel y en los tejidos con terminaciones libres de fibras tipo A-delta (mielinizadas) y fibras C (amielínicas). Estas fibras transmiten el estímulo hasta la médula espinal a través de las raíces dorsales, ascendiendo o descendiendo de uno a tres segmentos por el haz de Lissauer e ingresando a la sustancia gris por el asta dorsal. La sustancia gris está formada por las láminas de Rexed (I a X). Se considera a las I (zona marginal), II (sustancia gelatinosa) y V las más importantes para el transporte de la información nociceptiva, pero hay implicación de las láminas III, IV y X. De estas láminas emergen los tractos ascendentes, que incluyen al tracto espinotalámico, tracto espinohipotalámico, tracto espinorreticular y tracto espinopontoamigdalino, llevando el

estímulo nociceptivo a los lugares de integración que se encuentran principalmente en tálamo, hipotálamo, sistema límbico, corteza cerebral y corteza singular<sup>4</sup>. Existen neurotransmisores y neuromoduladores en el asta posterior. Sus lugares de origen pueden ser las fibras eferentes primarias, las interneuronas o fibras descendentes. Como ejemplo de función excitadora, el glutamato, el aspartato, la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, el péptido intestinal vasoactivo y la colecistoquinina. Y con función inhibitoria, se encuentran los opioides endógenos (encefalina, endorfina, etcétera), la somatostatina, la serotonina (5-HT), la norepinefrina, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), la galanina<sup>5</sup>.

### **En el asta posterior de la medula espinal se han identificado 2 clases de neuronas que responden a estímulos nociceptivo:**

- a.** Neuronas específicas para estímulos nociceptivos. No tienen actividad de fondo y no reaccionan a estímulos mecánicos o térmicos suaves.
- b.** Neuronas de límites o convergentes, reciben aferencias de fibras A, A $\delta$  y C. son las más abundantes pero más densas en las lamina V responden a una amplia gama de estímulos, desde el toque suave o calor bajo, hasta el pellizco doloroso o temperaturas superiores a 50<sup>o</sup><sup>4,5</sup>.

### **Neuroquímica del dolor**

Los mediadores más conocidos, como implicados en la activación y sensibilización de los nociceptores periféricos son:

**Hidrogeniones y potasio:** inducen una despolarización rápida y mantenida de la fibra algida.

**Serotonina:** Interviene en la transmisión a distintos niveles y por mecanismos diferentes. A nivel periférico, actúan las fibras nociceptivas y a nivel central participa más en la modulación inhibitoria del dolor.

**Noradrenalina:** En presencia de inflamación periférica, las terminaciones sensoriales expresan receptores alfa adrenérgicos y esta sustancia conduce una excitación y sensibilización de la fibra periférica. Sobre la médula y otros centros superiores, participa en la modulación inhibitoria del dolor.

**Histamina:** Interviene en los procesos inflamatorios originando vasodilatación y edema.

**Óxido nítrico:** Radical libre que actúa como mensajero en la mayoría de los sistemas biológicos, parece estar implicado en la nocicepción tanto a nivel periférico como central. A nivel central modula la liberación de diversos neurotransmisores (GABA, Serotonina, glutamato), y podría participar en procesos de plasticidad y sensibilización central. Además parece que el sistema óxido nítrico/GMPC, está implicado en la analgesia inducida por

AINES, opioides y anestésicos locales.

**Bradicina:** Estimula los nociceptores por un mecanismo calcio-dependiente activándose la fosfolipasa A2 y se sintetizan prostaglandinas y eicosanoides: no activan directamente los receptores, sino que intervienen en la sensibilización de los mismos u otros mediadores.

**Citocinas:** Las interleukinas, FNT o los interferones, estimulan los nociceptores de forma indirecta, al activar la síntesis y liberación de PG.

**Factor de crecimiento nervioso:** Se une a los receptores tipo III de la membrana y una vez interiorizado, regula la expresión de ciertos genes y estimula la síntesis de sustancias P y CGRP.

**Sustancias P:** Una vez liberada de las terminaciones periféricas de los nociceptores, produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y aumento de la producción y liberación de mediadores inflamatorios<sup>6, 7</sup>.

### **Fisiopatología del dolor postoperatorio.**

El trauma agudo de la cirugía produce dolor y cambios psicológicos perioperatorios (respuesta de estrés). El bloqueo de las aferencias nociceptivas es capaz de inhibir o atenuar la respuesta de estrés inducida por el trauma quirúrgico; por lo tanto el alivio efectivo del dolor podría reducir la morbilidad, reducir los tiempos de hospitalización y los costos de la cirugía.

**Efectos cardiovasculares:** El dolor, aumenta la frecuencia cardíaca, el inotropismo y la poscarga, determinante de la demanda miocárdica de oxígeno.

Se aumenta la activación de los nervios simpáticos cardíacos, incrementando la demanda de oxígeno y la disminución en la perfusión miocárdica por vasoconstricción arterial de vasos coronarios con lesiones arterioscleróticas.

**Efectos respiratorios:** La cirugía y en particular la cirugía abdominal y torácica, alteran la función pulmonar en el postoperatorio y aumenta la morbilidad de los pacientes con disfunción broncopulmonar previa.

**Efectos endocrinos metabólicos:** Las respuestas neurohumorales de la cirugía se caracteriza por la activación del sistema simpático y la liberación de hormonas como ADH, cortisol, catecolaminas, renina-angiotensina y vasopresina, las cuales además de estimular el sistema cardiovascular, favorecen el catabolismo proteico, la hiperglicemia, inmunosupresión y alteran la función renal.

**Efectos sobre la coagulación:** La respuesta al estrés incluye incremento a la agregación plaquetaria, disminución de la fibrinólisis y promoción de un estado hipercoagulable, estos efectos sumados a los de la microcirculación de catecolaminas, y a la inmovilización del paciente, los episodios tromboembólicos se presentan con mayor facilidad.

**Efectos gastrointestinales:** La hiperactividad simpática inducida por dolor puede causar inhibición, reflejo de la función digestiva, favoreciendo las náuseas postoperatoria, vómito y retrasando el reinicio de dieta enteral.

**Efectos psicológicos:** El dolor postoperatorio es la mayor fuente de miedo y ansiedad de los pacientes hospitalizados. Cuando se prolonga, puede generar enojo, rencor y una alteración hostil hacia el personal médico y paramédico, siendo percibido como los que niegan el alivio del dolor. El insomnio puede unirse a este proceso, deteriorando aún más la recuperación. Dichas situaciones, desencadenan estados de agresividad y/o agitación en pacientes jóvenes y de postración o desorientación en los de mayor edad, dificultando su recuperación y estancia hospitalaria<sup>8, 9,10</sup>.

## **Fases del dolor postoperatorio:**

Se presentan dos estadios álgidos que deben ser tratados de manera distinta:

**Primer estadio álgido:** Incluye las primeras 4-24 horas (máximo 48), fase de mayor intensidad. No ingestión oral y fluidoterapia parenteral.

**Segundo estadio álgido:** Entre las 24 horas y varios días, intensidad álgida es menor, posible ingestión oral.

El dolor postoperatorio intenso, produce estimulación del sistema nervioso simpático, con aumento de la resistencia periférica y del consumo de oxígeno.

Sobre el intestino provoca íleo paralítico, con náuseas y vómitos; en el aparato respiratorio disminuye la capacidad vital, CRF, la de toser con probabilidad de acúmulo de secreciones respiratorias<sup>11, 12</sup>.

## **Modulación inhibitoria de la nocicepción:**

Los estímulos nociceptivos actúan simultáneamente por mecanismos de modulación inhibitoria situados a nivel periférico, espinal y supraespinal. El sistema de control descendente, es el que desde la sustancia gris periacueductal, la formación reticular encefálica, el bulbo rostral ventromedial y el tegmento pontino dorsolateral, proyecta hacia las láminas superficiales del asta dorsal de la médula espinal<sup>10, 13</sup>.

## **Analgesia multimodal.**

La combinación de analgésicos con diferente mecanismo de acción mejora la analgesia y se debe emplear siempre que sea posible. Este concepto se conoce como analgesia multimodal y permite lograr una analgesia más efectiva y reducir los efectos adversos de los opioides, principalmente náusea y vómito. Los diferentes medicamentos, cuando se utilizan en combinación, tienen un efecto sinérgico que puede mejorar la eficacia analgésica al tiempo que reducen el riesgo de efectos adversos dependientes de la dosis, al permitir reducciones de las dosis individuales<sup>3</sup>.

## **Medición del dolor.**

La intensidad del dolor es determinante en la selección del tratamiento farmacológico. No existe un método totalmente preciso para determinarlas. A continuación se describen las diferentes escalas que pueden ser usadas para evaluar la intensidad del dolor postoperatorio.

**Escala visual analógica (EVA)** la intensidad del dolor se representa en una línea de 10 cm. En uno de los extremos consta la frase de “no dolor” y en el extremo opuesto “el peor dolor imaginable”. La distancia en centímetros desde el punto de «no dolor» a la marcada por el paciente representa la intensidad del dolor. Puede disponer o no de marcas cada centímetro, aunque para algunos autores la presencia de estas marcas disminuye su precisión. La forma en la que se presenta al paciente, ya sea horizontal o vertical, no afecta el resultado.



## **No opioides**

### **AINE**

Los antiinflamatorios no esteroideos también son denominados “analgésicos leves” o “analgésicos periféricos”, aunque ya se describen mecanismos que denotan su influencia en el sistema nervioso central.

#### **Clasificación.**

Hay diversas clasificaciones de los analgésicos no opioides, la más conocida es la que los agrupa según el grupo químico del que derivan. Otra clasificación se basa en criterios funcionales, en función de su actividad analgésica, antiinflamatoria, antipirética o antiespasmódica.

Más recientemente se ha establecido la diferencia entre los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX-2) y los no selectivos, que inhiben ambas isoformas: COX-1 y COX-2.

La COX-2 es la enzima responsable de la inflamación y la fiebre, mientras que la COX-1 contribuye a la coagulación de la sangre y las vías que protegen la mucosa gástrica.

#### **Mecanismo de acción**

El mecanismo de acción común a todo el grupo de los analgésicos no opioides es la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX). Como consecuencia, se inhibe la formación de prostaglandinas (PG) a partir del ácido araquidónico y se disminuye la respuesta inflamatoria, así como la transmisión nociceptiva. Tienen mecanismos de acción tanto periférico como a nivel central. Existen dos isoformas de la enzima ciclooxigenasa con distribución y síntesis diferentes, ligadas a genes presentes en distintos cromosomas. Se han identificado con un número: COX-1 y COX-2, ambas tienen el mismo peso molecular y sus diferencias estructurales son casi imperceptibles. La COX-1 es una enzima que se encuentra ampliamente distribuida en casi todos los tejidos, pero muy especialmente en el riñón y en el tracto gastrointestinal. La COX-2 solo se encuentra presente en pequeñas cantidades en algunas células, como algunos mediadores químicos de la inflamación. La inhibición de la COX-2 es la que produciría analgesia, mientras que la inhibición de la COX-1 sería la responsable de los efectos adversos.

#### **Farmacocinética**

Los AINE se absorben generalmente de forma rápida tanto por vía oral como por vía rectal. Se unen fuertemente a proteínas, especialmente a la albumina. El aclaramiento plasmático es bajo, especialmente en hepatopatas y ancianos, lo que puede aumentar los efectos secundarios o condicionar interacciones con otros fármacos como la digoxina, aminoglucósidos, anticoagulantes orales e hipoglucemiantes.

La metabolización suele ser hepática y la eliminación es habitualmente por excreción renal.

El uso de AINE debe realizarse con precaución, especialmente en personas de edad avanzada, debido a una mayor tasa de efectos adversos, como ulceración gastroduodenal, hemorragia digestiva, alteración de la función renal, o aumento del sangrado por alteración de la agregación plaquetaria<sup>18</sup>.

## Acciones

**Acción analgésica:** Es independiente de otras acciones y de intensidad moderada, alcanzándose el techo analgésico terapéutico, en general, con el doble o el triple de la dosis inicial. Uno de los inconvenientes que presentan los AINE es el estrecho margen entre la dosis eficaz y la dosis techo. A partir de estas dosis no aumenta la eficacia analgésica y si la incidencia e intensidad de los efectos adversos. Sus principales indicaciones son el dolor osteoarticular, musculotendinoso, dental, cefaleas, dismenorreas y dolor postoperatorio leve o moderado. También se debe pautar en el dolor postoperatorio severo junto a opiáceos, ya que su uso puede reducir el consumo de opiáceos, ocasionando menor número de efectos adversos y mejorando el confort del paciente.

**Acción antitérmica** Los AINE disminuyen la temperatura corporal solo cuando esta aumentada por la acción de los pirógenos. Efecto central mediado por el hipotálamo. La respuesta fisiológica se manifiesta en forma de vasodilatación y diaforesis, mecanismos que favorecen la pérdida de calor.

**Acción antiinflamatoria** Los AINE inhiben la síntesis de PG y tromboxanos, reduciendo así la actividad vasodilatadora y quimio táctica. Cortan de esta manera uno de los mecanismos que interviene en la inflamación.

**Acción antiagregante plaquetaria** Se produce al bloquear la COX-1 en la plaqueta. No todos los AINE lo hacen con igual intensidad. El ácido acetilsalicílico bloquea de forma irreversible a la COX, durando su acción antiagregante lo que dura la vida de la plaqueta (7-10 días). Se utiliza en la prevención de accidentes trombóticos.

**Acción uricosúrica** Pueden inhibir el transporte de ácido úrico desde el túbulo renal al espacio intersticial.

## Efectos indeseables

**Efectos gastrointestinales**\_Modifican la secreción y la microcirculación de la pared gástrica, pudiendo producir pirosis, dispepsia, gastralgias..., pudiendo resultar grave la formación de una úlcera, que ocasionase una perforación gástrica o una hemorragia digestiva.

Estos efectos indeseables suelen aparecer en los tres primeros meses de tratamiento, siendo el riesgo mayor en tratamiento crónico (hasta tres veces más). El riesgo es todavía mayor si se asocia con otro AINE o con esteroides. También la edad es un factor de riesgo y más si existen antecedentes de patología gastrointestinal.

**Síndrome de Reye:** Fundamentalmente asociado al uso de salicilatos. No se ha encontrado asociación con paracetamol.

**Efectos renales** La nefropatía por AINE se caracteriza por necrosis papilar y enfermedad tubular intersticial. Es especialmente grave cuando hay una situación clínica que comprometa la perfusión renal. Entre las circunstancias que pueden provocar

nefrototoxicidad hay que tener máxima precaución en situaciones de hipovolemia, hipotensión intensa, insuficiencia cardiaca congestiva y cirrosis.

#### **Otros:**

Reacciones de hipersensibilidad que pueden producir erupciones cutáneas, urticaria, o situaciones graves como broncoespasmo y shock anafiláctico. Los pacientes sensibilizados a un determinado grupo de AINE no tienen por qué serlo a otro.

Efectos hematológicos como crisis hemolíticas o la aparición de agranulocitosis. Son infrecuentes aunque graves.

Las alteraciones hepáticas leves son las más frecuentes (aumento de enzimas hepáticas). También se han descrito casos graves como la hepatitis citolítica.<sup>9, 10, 11, 20.</sup>

## **Opioides**

Los opioides son fármacos que actúan sobre los receptores opiáceos, ya sean derivados directamente del opio o no.

Este grupo de fármacos constituye el pilar fundamental del tratamiento del dolor agudo postquirúrgico.

Una característica importante de los opiáceos es la de presentan tolerancia (acortamiento de la duración de acción o disminución de la intensidad de respuesta).

### **Mecanismo de acción.**

Ejercen su acción por su unión con los receptores opiáceos. Éstos se encuentran ampliamente distribuidos tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. También se encuentran en el sistema inmunológico. Los receptores opiáceos más importantes son los mu ( $\mu_1$ ,  $\mu_2$ , principales receptores), delta ( $\delta$ ) y kappa ( $\kappa$ ). Estos receptores se encuentran tanto en el terminal sináptico como en el postsináptico. Cuando se une al receptor presináptico de las fibras A $\delta$  y C, se produce una inhibición de la liberación de neurotransmisores excitadores como el glutamato, aspartato, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), sustancia P y cuando se une al receptor postsináptico aumenta la actividad inhibitoria de la vía descendente.

Sin embargo, a diferencia de los no opioides, no tienen ningún efecto sobre a fiebre. La mayoría de los opioides están disponibles como formulaciones orales e IV, y algunas se pueden administrar a través de la vía nasal y /o mucosa oral, recto, columna vertebral y piel. Estos son los analgésicos más potentes disponibles en la actualidad, con el más amplio rango de eficacia, y son especialmente útiles para la rápida reducción de todos los tipos de dolor moderado o grave.

### **Clasificación.**

Existen varias clasificaciones, en función de su estructura química, de la afinidad por los receptores (agonistas puros, parciales, agonistas-antagonistas y antagonistas puros) y en funciones de sus potencias (débiles y potentes).

Su eficacia está a menudo limitada por los efectos secundarios dependientes de la dosis. Estos efectos adversos pueden dar lugar a la interrupción del tratamiento y, en ocasiones, a importantes complicaciones postoperatorias, como aspiración, insuficiencia

respiratoria, disminución de la movilidad, y caídas. Los riesgos de la adicción a opioides son bien conocidos y, aunque tienden a exagerarse, han llevado a la utilización subóptima de los opioides.

**Interacciones medicamentosas:** los opioides reducen la CAM de los anestésicos inhalatorios y aumentan el efecto de los anestésicos intravenosos. También hay sinergia con las benzodiacepinas, potenciando su efecto. El alcohol, neurolépticos y antidepresivos aumentan el efecto analgésico de los opioides.

### **Efectos de los opiáceos por aparatos.**

**Sistema nervioso central:** el más importante es la analgesia. Náuseas y vómitos por estimulación de la zona gatillo. Movimientos tónico-clónicos, convulsiones. Cambios de humor (euforia o sedación). Efecto antitusígeno. Miosis por su acción sobre el núcleo de Edinger-Westphal. Cambios en la temperatura corporal.

**Sistema respiratorio:** depresión respiratoria por su acción sobre el centro respiratorio. Disminuye la frecuencia respiratoria y la respuesta al aumento de CO<sub>2</sub> y la hipoxia. También producen rigidez de la pared torácica.

**Sistema cardiovascular:** hipotensión, bradicardia, disminución del tono simpático, vasodilatación venosa y arterial.

**Aparato gastrointestinal:** disminución del vaciado gástrico, enlentecimiento del tránsito intestinal, aumento de la presión en la vía biliar y del tono del esfínter de Oddi.

**Aparato genitourinario:** puede provocar retención urinaria por aumento del tono del esfínter vesical. Disminuye las contracciones uterinas en frecuencia y amplitud.

**Respuesta neuroendocrina:** escasa relevancia clínica con dosis habituales analgésicas.

**Sobre la piel:** prurito por liberación de histamina.

### **Morfina.**

Es el analgésico opioide más utilizado en el tratamiento del dolor agudo y crónico. Es hidrofílico. La dosis y vía de administración deben ajustarse individualmente. Posee, virtualmente, un ilimitado techo analgésico. Junto a la analgesia también proporciona un cierto efecto eufórico-sedante beneficioso. Potencialmente, es capaz de liberar histamina.

Un 36% se une a las proteínas, fundamentalmente a la albumina, lo que ha de tenerse en cuenta en los pacientes que tienen albumina baja y en pacientes urémicos, que son más sensibles a la morfina. Un 90% se metaboliza en el hígado. El metabolito más importante es la morfina 3-glucuronido (60%) con escasa actividad farmacológica; en cambio, el otro metabolito, la morfina 6-glucuronido presenta una potencia 13 veces superior a la morfina y con eliminación renal, pero aparece en mínimas cantidades (1%). La eliminación es renal, aproximadamente en un 70%. Solo una pequeña cantidad es eliminada por vía biliar.

Tiene una baja biodisponibilidad por vía oral (30%) y posee una absorción rápida por vía parenteral<sup>18, 21</sup>.

## **Analgésicos parenterales**

El uso de formulaciones analgésicas IV para controlar el dolor perioperatorio proporciona: mejor biodisponibilidad y un inicio de acción más rápido en comparación con las formulaciones oral y rectal.

Una opción analgésica útil durante e inmediatamente después de la cirugía cuando frecuentemente los pacientes no pueden tragar y/o tolerar los medicamentos orales.

### **Paracetamol IV**

El paracetamol fue sintetizado por primera vez en 1878 e introducido para uso médico en 1883; sin embargo, no fue muy utilizado hasta la década de 1950.

#### **Clasificación.**

Está clasificado como un analgésico “no opioide” (con AINE selectivos y no selectivos) y un antipirético. Por lo general no se considera un AINE, ya que posee actividad antiinflamatoria limitada.

#### **Mecanismo de acción.**

Es un medicamento con propiedades analgésicas y antipiréticas ampliamente conocido y utilizado. Las isoenzimas de la ciclooxigenasa se descubrieron en los últimos 40 años. En 2002, se descubrió en cánidos una nueva isoenzima que en éstos, es selectiva para fármacos analgésicos y antipiréticos. Algunos autores la llamaron COX 3. Debido a que no se había podido demostrar que el paracetamol inhibiera ni a COX 1 ni a COX 2, se pensó que tal vez su mecanismo de acción fuera inhibiendo a COX 3. Pero no se pudo demostrar que COX 3 tuviera las mismas propiedades en los humanos que en los cánidos. Incluso, no se ha demostrado que en los humanos tenga relación con la liberación de prostaglandinas, y como es una variante alternativa de corte y empalme de COX 1, se ha sugerido que sea llamada ciclooxigenasa 1b. Como se dijo anteriormente, antes se creía que el paracetamol sólo tenía efecto a nivel central, pero se han encontrado evidencias que podrían ser selectivas para ciclooxigenasa 2 en el hombre. Además de lo anterior, el paracetamol produce un aumento de los niveles de serotonina, no inhibe su recaptura y tampoco afecta a su precursor (5-hidroxi-triptófano) ni a su metabolito (5-hidroxiindolacético). La serotonina actúa en los receptores de 5-HT, por lo que inhibe la actividad nociceptiva en la médula espinal. Tiene un amplio margen de seguridad y no presenta las alteraciones relacionadas al uso de AINE<sup>22</sup>. El paracetamol intravenoso tiene relativamente poco tiempo de encontrarse disponible en nuestro medio.

En condiciones de daño en los tejidos, las prostaglandinas se producen a través del metabolismo del ácido araquidónico mediado por COX. Esto puede producir la sensibilización periférica, que conduce al aumento de los niveles y duración del dolor, y a la desregulación térmica en el hipotálamo, causando fiebre.

La producción de prostaglandina es un proceso de dos pasos que involucra dos sitios activos en la enzima COX – el sitio de la enzima COX y el sitio de peroxidasa (POX). El

primer paso requiere actividad en el sitio COX para producir hidroperóxido intermedio inestable, prostaglandina G2 (PGG2). El segundo paso es la conversión de PGG2 a prostaglandina H2 (PGH2) a través de POX. Para que la enzima COX esté activa debe estar en su forma oxidada. Mientras que los AINE típicamente inhiben las actividades tanto de COX y POX, Paracetamol puede actuar sólo en el sitio POX. Esta hipótesis podría explicar por qué los AINE tienen propiedades antiinflamatorias, mientras que Paracetamol no las posee. Una sugerencia alternativa (que también podría explicar las diferencias entre los AINE y Paracetamol en el perfil de efectos adversos) es que, mientras los AINE actúan en la COX-1 y/o COX-2, Paracetamol actúa en una variante de empalme de la COX-1 que solo se encuentra en el SNC<sup>23, 24, 25</sup>.

### **Activación de las vías serotoninérgicas**

Las vías serotoninérgicas son una parte integral del sistema descendente del dolor y desempeñan un papel fundamental en una serie de funciones, incluyendo náusea y vómito. Los estudios demuestran que Paracetamol activa la vía descendente del dolor a través del subtipo de receptores-5-HT de serotonina, reduciendo por lo tanto el dolor, náusea y vómito.

### **Aumento de endocanabinoide**

El P-aminofenol (un producto metabólico de Paracetamol, formado en el hígado) se une al ácido araquidónico en el SNC para formar N-araquidonilfenolamina (AM404). Este metabolito activo juega un papel fundamental en una serie de vías relacionadas con el dolor. Por ejemplo, inhibe la recaptación de endocanabinoide y anandamida de las hendiduras sinápticas, aumentando la activación del receptor canabinoide en la membrana post-sináptica. Esto puede conducir a una sensación de euforia y relajación. Además, AM404 activa el receptor de potencial transitorio vaniloide tipo 1 (TRPV1), que inhibe la COX, el óxido nítrico (NO), y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Esto puede conducir a una reducción en el dolor agudo y crónico, y explica en parte los efectos antipiréticos de Paracetamol<sup>26</sup>.

### **Farmacodinamia**

Con una infusión IV de paracetamol intravenoso durante 15 minutos, el efecto analgésico máximo se logra en una hora; la acción analgésica generalmente dura 4-6 horas. La defervescencia inicia dentro de 30 minutos luego del inicio de la administración y la acción antipirética dura al menos 6 horas.

### **Farmacocinética**

#### **Absorción.**

La farmacocinética de Paracetamol en adultos es lineal hasta una dosis de 2000 mg, administrada como dosis única y luego de la administración repetida durante 24 horas.

#### **Distribución.**

En adultos es de alrededor de 1 litro/kg. El grado de unión a la proteína plasmática es de menos del 20%, pero de hasta el 50% en casos de sobredosis. Penetra rápidamente la

barrera hemato-encefálica y es detectable en el LCR dentro de minutos de su administración. Sus efectos tanto en el alivio del dolor y en la reducción de la fiebre están bien correlacionados con sus niveles en LCR.

### **Metabolismo.**

Se metaboliza por el hígado a través de dos vías principales: conjugación de ácido glucurónico (60-80% del metabolismo) y conjugación del ácido sulfúrico (20-30%). Una pequeña fracción (<4%) se metaboliza a través de la enzima citocromo P450. La última vía convierte a Paracetamol en dos metabolitos hepatotóxicos, p-aminofenol y N-acetil-p-benzoquinona imina, que se inactivan rápidamente por conjugación con glutatión y cisteína. En una sobredosis masiva, la cantidad de estos metabolitos tóxicos se incrementa.

A diferencia de Paracetamol oral/rectal, Paracetamol IV evita el metabolismo de primer paso reduciendo la exposición hepática inicial en -2 veces.

La concentración plasmática pico (C<sub>max</sub>) es de aproximadamente 15 µg/mL al término de una infusión IV de 15 minutos de 500 mg de Paracetamol, y de alrededor de 30 µg/mL después de la infusión de 1000 mg de Paracetamol.

### **Eliminación.**

La excreción se produce principalmente por los riñones, el 90% de una dosis IV de Paracetamol se excreta en la orina dentro de las 24 horas de su administración, principalmente como conjugados de glucuronido (60-80%) y sulfato (20-30%). Menos del 5% se elimina inalterado. La vida media plasmática promedio es 2.7 horas y la eliminación total del cuerpo es de 18 litros/h. Paracetamol no atraviesa a la bilis, cruza la placenta y se excreta en la leche humana.

### **Cinética en grupos especiales de pacientes.**

**Insuficiencia renal:** La eliminación de Paracetamol es 3 veces más lenta que en individuos sanos. Por consiguiente, el intervalo mínimo entre cada administración debe incrementarse a 6 horas.

**Pacientes ancianos:** La farmacocinética y el metabolismo de Paracetamol no se modifican en pacientes ancianos; no es necesario ajustar la dosis.

**Neonatos, infantes y niños:** Los factores farmacocinéticos de Paracetamol observados en los infantes y niños son similares a aquellos observados en los adultos, excepto por la vida media plasmática, que es ligeramente más corta.

### **Los beneficios de Paracetamol IV vs Paracetamol oral o rectal**

La infusión IV única de Paracetamol por 15 minutos, produce analgesia dentro de 5-15 minutos de su administración, efecto que es considerablemente más rápido que el observado con la aplicación oral o rectal de Paracetamol. Considerando que el efecto analgésico máximo para las formulaciones oral y rectal se produce en 2 y 3 horas, con un inicio significativamente más rápido en la reducción de la fiebre, en comparación con la formulaciones orales.

Las complicaciones asociadas con las formulaciones analgésicas parenterales son típicamente similares a las observadas con las formulaciones orales/rectales. El paracetamol IV es el único analgésico IV no opioide aprobado actualmente para uso en pacientes pediátricos.

### **Indicaciones.**

- Para el tratamiento a corto plazo del dolor leve a moderado cuando no es posible la administración oral (ejemplo: inmediatamente después de la cirugía, cuando los agentes AINE son a menudo contraindicados)
- Para el tratamiento a corto plazo de la fiebre.

### **Contraindicaciones.**

- Hipersensibilidad a Paracetamol o a propacetamol (profármaco de Paracetamol) o a cualquiera de sus excipientes.
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (puede llevar a anemia hemolítica)
- Insuficiencia hepatocelular severa (incluyendo síndrome de Gilbert) o enfermedad hepática activa severa.
- Disfunción renal severa (aclaramiento de creatinina <10 mL/min).

### **Advertencia y precauciones.**

- Insuficiencia hepatocelular
- Insuficiencia renal severa aclaramiento de creatinina < 30 mL/min; véase Sección 3.17)
- Alcoholismo crónico
- Administración concomitante de fármacos potencialmente hepatotóxicos, con inductores de enzimas hepáticas, o excesivo consumo de alcohol. En estos casos, la relación riesgo/beneficio debe ser evaluada cuidadosamente, tomando en consideración alternativas terapéuticas.
- Anorexia, bulimia o caquexia; malnutrición crónica (bajas reservas de glutatión hepático), deshidratación, hipovolemia.

### **Interacciones.**

**Fenitoina:** Disminución de la eficacia de paracetamol. Aumento del riesgo de hepatotoxicidad; evitar el uso de dosis altas y/o crónicas de Paracetamol.

**Inductores del citocromo P450:** Aumento del riesgo de hepatotoxicidad dependiente de la dosis.

**Salicilamida:** Prolongación de la vida media de eliminación de paracetamol. Aumento del riesgo de hepatotoxicidad.

**Probenecid:** El aclaramiento de Paracetamol se reduce en -50%; se debe reducir la dosis de paracetamol.

**Anticoagulantes:** Puede incrementar el tiempo en rango terapéutico INR; se requiere de una estrecha vigilancia de INR durante el tratamiento con Paracetamol y una semana después.

**Cloramfenicol:** Paracetamol prolonga la vida media de eliminación de cloramfenicol por 5 veces.

**Zidovudina:** Aumento de la tendencia de neutropenia.

### **Fertilidad/embarazo/lactancia.**

**Fertilidad:** Paracetamol IV (administrado como propacetamol) no tuvo efectos en la fertilidad de las ratas a niveles de exposición sistémica (basado en la medición del área bajo la curva) de más del doble de lo previsto en la dosis clínica máxima.

**Embarazo:** No se han llevado a cabo estudios de toxicidad animal reproductiva con Paracetamol en formulación IV. Sin embargo, estudios con administración oral no revelaron malformaciones o efectos fetotóxicos.

La experiencia clínica con el uso intravenoso de Paracetamol es limitada. Sin embargo, los datos epidemiológicos sobre el uso de dosis terapéuticas de Paracetamol oral, no demuestran efectos adversos en el curso del embarazo o en la salud del feto o infante recién nacido.

Datos prospectivos acerca de sobredosis en el embarazo no revelaron aumento del riesgo o malformaciones.

Sin embargo, debe usarse en el embarazo solo luego de una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio. La dosis recomendada y duración de la administración deben ser estrictamente observadas en este caso.

**Lactancia:** En las madres en período de lactancia, menos del 1% de la dosis de Paracetamol administrada se excreta en la leche materna. No se han reportado hasta la fecha efectos indeseables en los infantes lactantes.

### **Efectos en la capacidad para conducir y usar maquinaria.**

No se han llevado a cabo tales estudios.

### **Efectos indeseables.**

Sistema orgánico	Raros	Muy raros.
Trastornos en sangre y sistema linfático	Trombocitopenia alérgica, hemólisis, leucopenia, pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis	
Trastornos en el sistema inmune		Reacciones alérgicas como angioedema, dificultad respiratoria, broncoespasmo, sudor, náusea, hipotensión y aún shock anafiláctico. Una pequeña proporción (5-10%) de pacientes con asma inducida por ácido acetilsalicílico / intolerancia al ácido acetilsalicílico

		puede experimentar asma alérgico.
Trastornos vasculares	Hipotensión	
Trastornos hepatobiliares	Niveles elevados de transaminasas En el evento de sobredosis, puede aparecer necrosis hepática	
Trastornos en piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea (eritema o urticaria) Exfoliación, Síndrome de Stevens - Johnson (SJS), necrolisis epidérmica tóxica (TENS)	
Trastornos renales y urinarios		En el evento de sobredosis puede aparecer nefrotoxicidad
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Malestar.	

### **Sobredosis.**

Existe riesgo de intoxicación especialmente en ancianos, niños pequeños, en pacientes con enfermedad hepática, en casos de alcoholismo crónico, en pacientes con malnutrición crónica y en pacientes que reciben inductores de enzimas. En estos casos, la intoxicación puede ser fatal.

Una sobredosis, 7.5 g de Paracetamol o más, en dosis única en adultos, o 140 mg/kg de peso corporal en dosis única en niños, causa hepatitis citolítica, que puede inducir a necrosis hepática completa e irreversible. Esto puede llevar a una falla hepática aguda o fulminante, insuficiencia hepática, acidosis metabólica y encefalopatía, que puede resultar en coma y la muerte. Simultáneamente se observan niveles plasmáticos elevados de transaminasas (AST, ALT), deshidrogenasa láctica y bilirrubina conjuntamente con una reducción de los niveles de protrombina 12-48 horas después de la administración. Los síntomas clínicos del daño hepático normalmente ocurren por primera vez después de dos días y llegan a su pico después de 4-6 días.

Durante las primeras 24 horas, no existen síntomas iniciales específicos. Puede aparecer y persistir anorexia, náusea, vómito y malestar, palidez y dolor abdominal. El daño hepático puede ocurrir entre 24 horas y 5 días luego de la administración.

La sobredosis masiva, el principal riesgo de Paracetamol (especialmente con tabletas), parece improbable con paracetamol intravenoso (la administración IV es hospitalaria).

### **Medidas de emergencia.**

En todos los casos, sin importar la cantidad de Paracetamol administrada que se sospeche, se debe administrar N-acetil cisteína (NAC) por vía intravenosa u oral lo más

pronto posible (preferiblemente dentro de las 10 horas después de la sobredosis). NAC puede brindar alguna protección aún después de 10 horas; sin embargo, se requiere de tratamiento prolongado en estos casos. La concentración plasmática de Paracetamol debe ser determinada lo más pronto posible (no antes de 3 horas después de la sobredosis). Sin embargo, los resultados no tienen que estar disponibles antes de iniciar el tratamiento con NAC.

Las concentraciones plasmáticas de  $>200 \mu\text{g/mL}$  después de 4 horas, de  $>100 \mu\text{g/mL}$  después de 8 horas, de  $>50 \mu\text{g/mL}$  después de 12 horas y de  $>30 \mu\text{g/mL}$  después de 15 horas pueden causar daño hepático y aún coma hepático, con un resultado fatal. La hepatotoxicidad es directamente dependiente de las concentraciones plasmáticas.

Las pruebas hepáticas deben realizarse desde el principio y repetirse cada 24 horas. Usualmente se observa una elevación de las enzimas hepáticas (ALT y AST), que se normaliza al cabo de una a dos semanas. El tratamiento complementario sintomático (después de N-acetilcisteína IV o por vía oral) debe ser determinado sobre la base de los niveles de Paracetamol en sangre y el tiempo desde la sobredosis de paracetamol intravenoso<sup>22-26</sup>.

## **Hipótesis.**

### **Hipótesis alternativa.**

Los pacientes sometidos a cirugía electiva abdominal que reciben analgesia multimodal con paracetamol tienen menor intensidad del dolor posoperatorio que los pacientes que no reciben paracetamol.

### **Hipótesis nula.**

Los pacientes sometidos a cirugía electiva abdominal que reciben analgesia multimodal con paracetamol tienen igual intensidad del dolor posoperatorio que los pacientes que no reciben paracetamol.

## Diseño metodológico.

**Tipo de estudio:** De acuerdo al método de investigación es un estudio experimental, según el propósito del diseño metodológico es un estudio comparativo, según el tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información es un estudio prospectivo, por el periodo y secuencia es un estudio longitudinal.

En el campo clínico –epidemiológico es un ensayo clínico controlado aleatorizado.

**Área de estudio:** El presente estudio se realizó en sala de operaciones, unidad de cuidados post anestésicos y sala general de cirugía general del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca.

**Población de estudio:** Se conformaba por todos los pacientes que serán intervenidos, durante los meses de Noviembre a diciembre del 2017, por el servicio de cirugía general en cirugías electivas abdominales, manejadas intrahospitalariamente, y cumplieran los criterios de inclusión.

La muestra correspondió a 70 pacientes que se dividieron de forma aleatorizada en 2 grupos.

**Grupo A:** 35 pacientes a quienes se les administro el protocolo de analgesia multimodal basada en paracetamol intravenoso el cual se le administró un gramo de paracetamol IV en 15 minutos, dipirona dos gramos IV y dexametasona 8 mg IV, siendo administrada después de la inducción anestésica y antes de iniciar el procedimiento quirúrgico.

**Grupo B:** 35 pacientes a quienes se les administro dipirona dos gramos IV más dexametasona 8 mg IV, siendo administrada después de la inducción anestésica y antes de iniciar el procedimiento quirúrgico.

### **Criterios de inclusión:**

- Cirugías abdominales electivas realizadas bajo anestesia general.
- Pacientes ASA I y II.
- Pacientes mayores de 18 años de edad y menores de 60 años.
- Ambos sexos.

### **Criterios de exclusión:**

- No autorización del paciente.
- Historia de contraindicación o sensibilidad a los fármacos a utilizar.
- Pacientes que estén recibiendo algún tipo de analgésico indicado.
- Obesidad mórbida.

**Fuente:** La información se obtuvo de fuente primaria y secundaria (a través del expediente clínico). La fuente primaria fue tomada a través de un formulario de recolección de datos (ver anexo) y de la observación y evaluación directa del paciente, en el postquirúrgico a través de la escala visual análoga.

**Instrumento de recolección de datos:** Para la recolección de la información se elaboró un formulario, con preguntas dirigidas a recolectar los datos generales de los participantes, el estado físico según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología, evaluación de la eficacia del tratamiento y reacciones adversas presentadas.

La evaluación de aparición del dolor se realizó a la llegada a recuperación (0 hora), al alta de recuperación (2° hora) a las 6, 8 y 12 horas después de la intervención quirúrgica.

### **Descripción del método.**

**Procedimiento de recolección de la información:** Para obtener la información de interés, se realizó la visita preanestésica a los pacientes programados para ser intervenidos quirúrgicamente, se solicitó a los enfermos su participación, explicándoles el objetivo, procedimientos, riesgos y medidas de seguridad del estudio y se firmó un consentimiento informado. En dicha visita, se revisó la historia clínica completa de la persona y se valoró si cumplía los criterios de inclusión.

Una vez que el paciente aceptó ser incluido en el estudio, y cumpliera con los criterios de inclusión, el día de la cirugía, se determinaba al azar en que grupo sería incluido (grupo a o grupo b).

Para ambos grupos de pacientes que manifestaron dolor, se les administraron como rescate analgésico 4 mg de morfina IV. Para la evaluación de la intensidad del dolor, se utilizó una escala visual análoga (EVA) con valores de 0 (sin dolor) a 10 (peor dolor experimentado). Se tomó como límite un EVA mayor de 3 (dolor moderado) para la administración del rescate analgésico. Los datos utilizados para comparar los analgésicos fueron el tiempo al primer rescate y el número total de rescates analgésicos.

**Manejo anestésico:** la inducción anestésica se realizó con midazolam 40 µg/kg IV en bolo dosis única, fentanilo 3 µg/kg IV en bolo, propofol a 2.5 mg/kg IV en bolo dosis única y pancuronio 0.08 mg/kg IV en bolo dosis única. Posteriormente a la intubación del individuo, el mantenimiento anestésico fue con O<sub>2</sub> 100% 2 L por min., sevoflurano a dosis de mantenimiento de 1-1.5, concentración alveolar mínima (CAM) y fentanilo 50µg cada 30 minutos. La primera evaluación de los sujetos se realizó en la Unidad de Cuidados Postanestésicos y las subsecuentes en el área de hospitalización por el autor. Se midió y anotó el nivel de dolor mediante la EVA, y los efectos adversos a las 2, 6, 8 y 12 horas posteriores a la primera dosis de analgésico, y si era solicitado, el momento de la administración de rescate analgésico. El valor de la EVA solo se utilizó para determinar si era necesario administrar el rescate analgésico.

**Plan de análisis:** de los datos que se generaron en la ficha de recolección de datos, se realizó el análisis estadístico pertinente, según la naturaleza de cada una de las variables, mediante el sistema SPSS versión 23 para Window 2010. Para el análisis de variables cuantitativas se utilizaron las medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar). Para las variables cualitativas se utilizaron valores

absolutos o frecuencias y porcentajes. Para establecer la asociación entre el tratamiento empleado y las manifestaciones de dolor se calculó T de student. Los resultados se presentan en tablas y gráficos.

### **Consideraciones éticas (consentimiento informado).**

Se respetaron los derechos de los pacientes de estudio, manteniendo su anonimato, se les dio a conocer los objetivos del estudio y en todo momento se veló por su beneficencia. A cada uno se les informo antes de llenar el instrumento que debían hacerlo por libre voluntad y que al llenarlo dan permiso de utilizar la información en el ámbito académico. Ver en anexos el consentimiento informado firmado por los pacientes.

### **Operacionalización de variables**

Variable	Concepto	Valor
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento de paciente hasta la fecha del estudio.	Media +_ DE
Sexo	Característica fenotípica que diferencian al hombre de la mujer.	Femenino Masculino
ASA	Clasificación del estado físico del paciente, según la sociedad americana de anestesiología.	ASA I ASA II
Clasificación de la intensidad del dolor según EVA.	Es la escala análoga visual del dolor, mediante la cual clasificamos la intensidad del dolor.	Sin dolor: 0 Dolor leve: 1-3 Dolor moderado: 4-6 Dolor severo: 7-10
Frecuencia del dolor según EVA	Determina la frecuencia del dolor.	De 0 a 10.
Reacción adversa medicamentosa	Efecto no deseado, que se produce por el empleo de determinado fármaco.	Náuseas Vómitos Epigastralgias Alergias Otros
Necesidad de rescate analgésico	Necesidad de administrar fármacos de rescate.	Si No
Dosis de rescate analgesico.	Cantidad de morfina administrada al paciente	Miligramos de morfina.

## **Resultados.**

### **Tabla número 1**

Las características generales son edad, sexo, ASA.

El grupo A (paracetamol más AINES) tuvo un promedio de 35.7 años, con una desviación estándar de 10 años, valor mínimo de 18 y valor máximo de 59. El 77% de los pacientes corresponde al sexo femenino y 23% al sexo masculino. La mayoría de los pacientes fue ASA I con un 65.7%.

El grupo B (AINES) tuvo un promedio de 40 años, con una desviación estándar de 11.8, valor mínimo de 18 y máximo de 58 años. El 71% de los pacientes corresponde al sexo femenino y el 29% al sexo masculino. La mayoría de los pacientes de este grupo es ASA II con un 51%.

### **Tabla número 2**

El tipo de procedimiento quirúrgico.

En el grupo A (paracetamol más AINES) el 82.9% de los pacientes fue intervenido de colecistectomía laparoscópica y en menor proporción de colecistectomía convencional (5.7%) y hernioplastias abdominales (11.4%).

En el grupo B (AINES) el 57.1% de los pacientes fue intervenido de colecistectomía laparoscópica, en menor proporción de colecistectomía convencional (28.6%), hernioplastía abdominal (8.6%), gastrectomía parcial y suprarrenalectomía ambas en 1%.

### **Tabla número 3**

La intensidad del dolor fue evaluada en 5 momentos distintos mediante la escala visual análoga del dolor.

En el grupo A (paracetamol más AINES) en promedio la presencia del dolor fue de 0.23, con una desviación estándar de 0.8 a su ingreso a recuperación; al egreso de recuperación la presencia de dolor tuvo un promedio de 0.14 con una desviación estándar de 0.6. A las 6 horas posquirúrgicas la presencia de dolor tuvo un promedio de 0.54 con una desviación estándar de 1.14; cumpliendo las 8 horas posquirúrgicas el promedio fue de 1.94 con una desviación estándar de 1.49 y a las 12 horas posquirúrgico un promedio de 1.40 con una desviación estándar de 1.39.

En el grupo B (AINES) a su ingreso a recuperación el promedio de dolor en los pacientes fue de 0.94 con una desviación estándar de 1.14; a su egreso tuvo un promedio de 1.29 con una desviación estándar de 1.38. A las 6 horas posquirúrgicas la presencia de dolor tuvo un promedio de 2.43 con una desviación estándar de 1.8; cumpliendo las 8 horas posquirúrgicas el promedio fue de 4 con una desviación estándar de uno 1.8 y a las 12 horas posquirúrgicas un promedio de 2.77 con una desviación estándar de 1.43.

El valor P al llegar a recuperación fue de 0.015 y de 0.00 para los siguientes momentos de evaluación de la intensidad del dolor.

#### **Tabla Nº 4**

La intensidad del dolor fue evaluada en 5 momentos distintos mediante la escala visual análoga del dolor.

En el grupo A (paracetamol más AINES) el 91% de los pacientes (32) no tuvieron dolor al llegar a recuperación y 5.7% dolor leve y 3% dolor moderado, ninguno presento dolor severo. El 94% (33) no presentaban dolor al darles de alta de recuperación y solo el 6% presentaba dolor leve. A las 6 horas posquirúrgicas el 63% presentaba dolor leve y el 17% dolor moderado, ninguno tenía dolor severo. A las 8 horas posquirúrgicas el 63% de los pacientes estaba con dolor leve, 20% sin dolor y 17 % con dolor moderado. A las 12 horas post quirúrgicas el 37% estaba sin dolor, el 57% con dolor leve y el 6% con dolor moderado.

En el grupo B (AINES) el 63% (22 pacientes) no tuvieron dolor al llegar a recuperación, el 29% tenía dolor leve y el 9% dolor moderado. El 49% (17 pacientes) no presentaban dolor al darles de alta de recuperación, el 46% tenía dolor leve y el 6% dolor moderado. A las 6 horas posquirúrgicas el 23 % (8 pacientes) continuaban sin dolor y el 49% presentaba dolor leve y el 28% dolor moderado. A las 8 horas posquirúrgicas el 3% de los pacientes estaba sin dolor (1), el 34% dolor leve, el 49% dolor moderado y el 14% dolor severo. A las 12 horas posquirúrgicas la mayoría de los pacientes presentaba dolor, leve 67%, moderado 23% y solo 9% estaba sin dolor.

El valor P al llegar a recuperación fue de 0.017, al alta de recuperación y a las 6 horas posquirúrgicas fue de 0.00, a las 8 horas posquirúrgicas fue de 0.001 y a las 12 horas posquirúrgicas de 0.006

#### **Tabla Nº 5**

Se evaluó la necesidad de rescate analgésico.

En el grupo A (paracetamol más AINES) el 77% (27) de los pacientes no necesito ningún tipo de rescate, el 20% necesito una dosis de rescate y un 3% tres dosis de rescate.

En el grupo B (AINES) un 20% (7) de los pacientes no necesito dosis de rescate, se administró al 40 % una dosis de rescate, al 28% dos dosis de rescate y al 11% tres dosis de rescate.

#### **Tabla Nº 6.**

En el grupo A (paracetamol más AINES) el tiempo del primer rescate tuvo un promedio de 5.6 horas con una desviación estándar de 1.1. El promedio de dosis usada para este grupo fue de 0.29 mg de morfina, con una desviación estándar de 0.62.

En el grupo B (AINES) el tiempo del primer rescate tuvo un promedio de 4.46 horas con una desviación estándar de 1.6. El promedio de dosis usada para el rescate fue de 0.29 mg de morfina con una desviación estándar de 0.62.

El valor P respecto al tiempo del primer rescate es de 0.01 y en cuanto a la dosis total de rescates de 0.00.

## Análisis de resultados.

Se hizo un estudio en el hospital escuela Antonio Lenin Fonseca con el objetivo de evaluar la eficacia de la administración de un gramo de paracetamol intravenoso en cirugías abdominales electivas en la cual se encontraron los siguientes resultados.

En relación a las características generales se observó que la edad de mayor presentación estuvo entre la tercera y cuarta década de la vida, el sexo que más predominó fue el femenino, se clasificaron como ASA I un total de 35 pacientes y ASA II los restantes 35 pacientes, siendo la distribución de ASA I mayor en el grupo de paracetamol (66%), sin haber diferencias significativas para ambos grupos. En las cirugías que se realizaron, la colecistectomía laparoscópica (n: 49) fue la más frecuente en ambos grupos, siendo la distribución entre los grupos homogénea, sin diferencias significativas ( $p > 0.05$ ), esto coincide con la literatura internacional Sabinston y Schwartz que reportan que las colelitiasis se presenta con mayor frecuencia entre las edades de 20 a 40 años y siendo su incidencia mayor en las mujeres.

La incidencia del dolor postoperatorio al llegar a recuperación fue de 8.6 % en el grupo con paracetamol comparado con el grupo de solo dipirona que fue de 37.1%, con significancia estadística, teniendo en cuenta que el dolor postoperatorio es frecuente y que lamentablemente su presencia recibe poca atención y otra de las características a parte de su frecuencia es su intensidad, como reporta Covarrubias –Gómez A y cols en su artículo el dolor agudo perioperatorio y el paracetamol: una visión basada en la evidencia, publicado en la medigraphic en el año 2013, donde identifico que el 80% de los sujetos que son operados manifiestan dolor de moderado a severo. Se ha identificado que el manejo adecuado del dolor postoperatorio tiene un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes posquirúrgicos. Su tratamiento eficaz: mejora las condiciones generales del paciente, facilita una recuperación más rápida y disminuye la estancia hospitalaria. Por el contrario, una analgesia ineficaz se ha asociado a la presencia de eventualidades potencialmente adversas (íleo, atelectasias, neumonía, tromboembolia, sangrado, alteraciones psicológicas, entre otras) ello sugiere que el paracetamol intravenoso si es eficaz para el alivio del dolor postoperatorio como parte de la analgesia multimodal. Mejía Dagoberto en su estudio encontró que hubo mayor porcentaje de dolor en los pacientes con analgesia convencional que usando analgesia preventiva con acetaminofén, lo anterior concuerda con los resultados obtenidos en este estudio. Esto es sustentado por el estudio de Hyllested y colegas, quienes realizaron un metaanálisis en el cual encontraron tres estudios donde indican que el paracetamol, al igual que los AINE, es una adecuada alternativa analgésica en cirugías mayores.

Al egreso de recuperación encontramos que uno de los pacientes del grupo que recibió analgesia multimodal con paracetamol más dipirona paso de dolor moderado a sin dolor después de la analgesia de rescate con morfina, pero en el grupo de analgesia multimodal sin paracetamol 5 pacientes pasaron de estar sin dolor a referir dolor leve y uno que a su llegada a recuperación refirió dolor leve paso a dolor moderado, mientras que uno de ellos que se le realizó una colecistectomía convencional continuo con dolor moderado desde su llegada a recuperación aun después de la administración de morfina,

lo que concuerda con los estudios de Gonzalez Ruiz Vicente y cols, y de Zuñiga Juan y Vargas Julia que demuestran que la cirugía laparoscópica ofrece dentro de sus ventajas menor dolor posquirúrgico y mejor control del mismo con analgésicos de uso común.

A las 6 horas posquirúrgicas más de la mitad de los pacientes del grupo de paracetamol más dipirona no tenían dolor, el 31.4% tenían dolor leve y el 2.9% presentaba dolor moderado. En el grupo de analgesia multimodal con dipirona 22.9% de los pacientes continuaba sin dolor, 48.6% dolor leve y un 28.6% refirió dolor moderado siendo esto de significancia estadística con un valor de  $p$ : 0.00

A las 8 horas posquirúrgicas la intensidad del dolor según EVA fue aumentando en ambos grupos de estudios, siendo evidente que el mayor porcentaje de dolor fue mayor en el grupo que no recibió analgesia multimodal con paracetamol intravenoso y que 5 pacientes de dicho grupo refirieron un dolor severo, mientras que del grupo que si recibió analgesia multimodal con paracetamol intravenoso no hubo ninguno que refiriera dolor severo, representando esto una diferencia estadística significativa ( $p$ : 0.001), esto es esperable si tomamos en cuenta que la duración del efecto del paracetamol es de entre 4-6 horas.

A las 12 horas posquirúrgicas en ambos grupos de estudio ningún paciente refirió dolor severo, sin embargo la presencia del dolor moderado fue significativamente mayor en el grupo que no recibió analgesia multimodal con paracetamol ( $p$ : 0.006). En general los resultados sugieren que el paracetamol intravenoso es eficaz para reducir la magnitud y duración del dolor postoperatorio. Datos que concuerdan con un estudio realizado por Winniger et al donde la dosificación intravenosa de acetaminofeno se asociaron con SPID24 (indicativo de resultados de dosis múltiples de 24 horas) significativamente reducida en comparación con el placebo (1000 mg cada 6 horas,  $P < 0,007$ , 650 mg cada 4 horas,  $P < 0,019$ ).

En relación al rescate analgésico un 77% de los pacientes del grupo que recibió analgesia multimodal con paracetamol más dipirona no requirió de dosis de rescate. En comparación con el grupo que se le dio analgesia multimodal solo con dipirona 79.9% de los pacientes requirió de rescate analgésico, el cual se realizó con morfina 4 mg intravenoso. El rescate se hizo en todos los pacientes que refirieron un EVA mayor a 3, considerado como dolor moderado. Covarrubias-Gómez A y cols. Refieren que mediante la evidencia metaanalítica se ha evidenciado que en comparación con diversos AINEs el paracetamol: presenta un efecto «ahorrador» de opioide de al menos un 40% (independientemente del tipo de cirugía). Este efecto analgésico favorece un menor número de rescates con opioide. El efecto ahorrador opioide es de suma importancia debido a que los eventos adversos de los opioides dependen de la dosis administrada; en consecuencia, una menor dosis de opioide se traducirá en la disminución de la ocurrencia de eventos adversos (náusea, vómito, mareo, disfunción intestinal inducida por opioide, delirium en población geriátrica, entre otros). Vale la pena destacar que la evidencia metaanalítica sugiere que la combinación de paracetamol con AINEs proporciona una mayor analgesia en comparación con paracetamol o AINEs en forma

aislada. Por lo que debemos considerar que la analgesia que se obtiene con la combinación de AINEs y paracetamol es mayor a la obtenida con ambos.

Con respecto a la necesidad de rescate analgésico se observó un inicio precoz en el grupo sin paracetamol así como un mayor número de dosis por lo que se demuestra con significancia estadística que el paracetamol es eficaz en la prevención del dolor posquirúrgico lo que podría a su vez reducir los costos a la necesidad de uso de otros fármacos analgésicos. Esto se correlaciona con datos reportados en la medigraphic el estudio Golzarri-Moreno y cols en el que el tiempo de primer rescate para cirugías mayores fue mayor para el paracetamol contra el ketorolaco siendo estadísticamente significativo y un dato clave ya que una vez administrados los rescates con tramadol, la intensidad del dolor disminuía considerablemente, comportándose como una analgesia multimodal. Igualmente en el estudio de Sinatra et al, demostró que la media de tiempo para morfina IV de rescate fue de 3 horas con Paracetamol IV, 2.6 horas con propacetamol y solo 0.8 horas con placebo, el consumo de morfina hasta 6 horas después de la primera dosis se redujo significativamente con Paracetamol IV y propacetamol, pero no con placebo.

No se obtuvo reacciones adversas a medicamentos en ninguno de los dos grupos de estudio, en el estudio de Golzarri- Moreno y cols, solo un sujeto presento nauseas como único efecto adverso, sin llegar a ser estadísticamente significativo, lo que es congruente con la seguridad y tolerabilidad del paracetamol reportadas en la literatura. Covarrubias Gomez A y cols reportan que el paracetamol, en general, es un fármaco seguro. Sobre ello se ha identificado que a dosis terapéuticas, no se presentan casos de insuficiencia hepática fulminante o muerte asociada al fármaco. Sin embargo, hay que considerar que a dosis terapéuticas puede modificarse la aminotransferasa sérica en 0.4% de los sujetos. Lo anterior es relevante, ya que se recomienda tener un control basal de las pruebas de función hepática en aquellos que serán intervenidos quirúrgicamente (conforme a la NOM para la práctica de la anestesiología). Las dosis asociadas a falla hepática fulminante son aquellas que se encuentran entre los 150 y 200 miligramos por kilogramo de peso. Esto significa que en una persona adulta de 70 kilogramos, la dosis necesaria para causar falla hepática es superior a los 10 gramos/día. Lo anterior es de vital importancia, ya que las dosis de seguridad para los pacientes adultos se encuentran entre los 3 y 4 gramos al día.

## **Conclusiones.**

1. Las características generales que se identificaron en los pacientes fueron por mayoría mujeres entre la tercera y cuarta década de la vida, ASA I.
2. La frecuencia del dolor de acuerdo a la Escala visual análoga demostró que el dolor fue menor en el grupo que se les aplicó analgesia multimodal con paracetamol durante todas las valoraciones. Por lo tanto se acepta la hipótesis alternativa.
3. Como analgésico el paracetamol disminuyó la intensidad del dolor, disminuyó el consumo de opioides y tuvo una analgesia más prolongada.
4. Ambos fármacos utilizados en el estudio son seguros.

## **Recomendaciones.**

1. Incluir dentro del protocolo de la analgesia multimodal para el tratamiento del dolor postoperatorio el paracetamol intravenoso.
2. Agregar a la lista básica de medicamentos del MINSA el paracetamol intravenoso.

## Bibliografía.

1. Finkel, D., & Schlegel, H., (2003). El dolor postoperatorio. Conceptos básicos y fundamentos para un tratamiento adecuado. Revista del hospital general de Agudos J. M Ramos Mejía., Buenos Aires, Argentina 3 (1), pp. 1-10.
2. Muñoz F, Salmeron F, Santiago, J., & Marcote, C., (2001) Complicaciones del dolor postoperatorio. Revista Sociedad Española del Dolor, 8 (3), pp. 196-211.
3. Kittelberg, KP., & Borsook D. (2000). Tratamiento del dolor. Massachusetts General Hospital: Madrid España: Marbán Libros, S.L.
4. González O, González E & Toro, R., (1998). Fisiopatología del dolor. Revista cubana de anestesiología y reanimación, 3 (1), pp. 26-33.
5. Gómez, O., & González H., (2001). Dolor: una mirada introductoria. Revista Medunab, 4 (10), pp. 1-6.
6. Moreno, C., & Prada, D., (2004). Fisiopatología del dolor clínico. Asociación Colombiana de Neurología, Bogotá – Colombia: Exlibris Editores.
7. Mason P. Central (1999) Mechanism of pain modulation. Curr Opin Neurobid 9 (4), pp. 436 – 441.
8. Lachaise, B., (2002). Analgesia regional postoperatoria en pacientes de alto riesgo; Hospital Clínico, Universidad de Chile. 31 (2) pp. 6-10.
9. Morgan, E., (2014). Anestesiología Clínica; Control del dolor, México: Axón.
10. Barash, P., (1999); Anestesia Clínica, tomo II. Control del dolor agudo postoperatorio, Mcgraw-hill interamericana editores, SA de C.V.
11. Aldrete, J, A; & col. (2004) Texto de anestesiología teórico-práctica, México: Manual moderno.
12. Kehlet H, (1993). The value of multimodal or balanced analgesia in posoperative, pain, treats, Anesth analgesic, 77 (5), pp. 1046.
13. Guyton AC. Guyton: (1993) Tratado de fisiología médica. México, DF: Interamericana-McGraw-Hill. pp. 543-554.
14. Wong DL, Hockenberry-Easton M, Wilson D. Whaley and Wong's Nursing Care of Infants and Children (1999). 6 ed. St Louis, USA.
15. McCaffery M, Pasero C. (1999). Assessment: Underlying complexities, misconceptions, and practical tools. In: McCaffery M & PC, ed. Pain: Clinical manual. St Louis, USA: Mosby Inc.
16. Karam JA, Zmistowski B, Restrepo C, Hozack WJ, Parvizi J. (2014) Fewer postoperative fevers: an unexpected benefit of multimodal pain management? Clin Orthop Relat Res; 472 (13) pp. 1489-1495.
17. World Health Organisation (WHO) (2015). WHO's cancer pain ladder for adults. Disponible en <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>. Accessed Oct 2015.
18. Rodríguez, A., Perez –Toril, J., Figuerola, N., Ojeda, M., Marengo, M., Carrasco, S., (1993) Farmacología en anestesiología, pp 140-158.
19. López-Alarcón MD, De Andrés J, Grau F. (1998) Ketorolaco: indicaciones terapéuticas y vías alternativas a las contempladas en la ficha farmacológica. Rev. Soc. Esp Dolor, 5 (6) pp. 159-165.
20. Arancibia V (septiembre 2000). Antiinflamatorios no esteroideos; Sociedad de Anestesiología de Chile. 9 (3) pp. 135-140.

21. Reisine T, Pastmak G. (2001) Analgésicos opioides y sus antagonistas. Goodman & Gilman, Hardman IG, Umbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, bases farmacológicas de la terapéutica. México McGraw-Hill Interamericana (9ª. ed.), pp. 557-593.
22. Acetaminophen monograph. Clinical Pharmacology 2014. Gold Standard, Elsevier. Online database. <http://www.goldstandard.com/> (Accessed June 3, 2014).
23. Gómez A. (2005) Inhibidores de la COX. ¿Hacia dónde vamos? Rev. Soc. Esp Dolor. 12 (3): pp. 321-325.
24. Pradilla OE. (2004) Ciclooxygenasa 3: la nueva isoenzima en la familia. Medunab. 7 (21):pp. 181-184.
25. Chandrasekharan NV, Hu D, Turepu KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS et al. (2002) COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. PNAS. 99 (21):pp. 13926-13931.
26. Sharma CV, Mehta V. (2013) Paracetamol: Mechanisms and updates. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain; 10 (5) pp. 110-115.
27. Schwartz. (2006) Principios de cirugía. Ch. Brunicardi. 8vaed. Editorial McGraw – Hill.
28. Townsend, Beacuchamp, Evers, Mattox. Sabinston. (2009) Tratado de cirugía 18 ed. España: elsevier.
29. Mejía Cruz, Dagoberto. (2013) Eficacia del acetaminofén en la analgesia preventiva en colecistectomía: Hospital Antonio Lenin Fonseca, 2013 (tesis para optar al título de especialista en anestesiología y reanimación) Managua.
30. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. (2002). Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. Br J Anaesth. 88 (6):pp. 199-214.
31. Gonzales, V & cols. (2013) Ventajas de la colecistectomía laparoscópica en el adulto mayor: experiencia en el hospital General de México 2 (3) pp. 18-26.
32. Zuñiga, J., Vargas, J., (2002) Colecistectomía abierta versus laparoscópica: experiencia en el hospital San Juan de Dios, Costa Rica 7 (3) pp 2-6.
33. Wininger SJ, Miller H, Minkowitz HS et al. (2010) A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, repeat-dose study of two intravenous acetaminophen dosing regimens for the treatment of pain after abdominal laparoscopic surgery. Clin Ther 32 (44): pp. 2348-2369.
34. Golzarri-Moreno M y cols. (2015). Eficacia de la monoterapia analgésica postoperatoria con paracetamol intravenoso comparado con ketorolaco intravenoso. An Med; 60 (1): 12-18.
35. Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, (2005) Payen-Champenois C. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. Anesthesiology; 102 (7).pp. 822-831.

# **Anexos.**

**Tabla N° 1**  
**Características generales de los pacientes.**

<b>Características.</b>	<b>Grupo</b>		<b>P valor</b>
	<b>Con paracetamol</b>	<b>Sin paracetamol</b>	
<b>Edad en años.</b>			
Media	35.71	40.37	
Desviación estándar	10.93	11.8	
Mínimo / máximo.	18 / 59	18 / 58	
<b>Sexo (n/%)</b>			
Femenino	27 / 77	25 / 71	0.58
Masculino	8 / 23	10 / 29	
<b>ASA (n/%)</b>			
I	23 / 66	17 / 49	0.14
II	12 / 34	18 / 51	

Fuente: ficha de recolección de datos.

**Tabla N°2**  
**Cirugías que se realizaron.**

<b>Cirugías.</b>	<b>Grupo</b>		<b>P valor</b>
	<b>Con paracetamol</b>	<b>Sin paracetamol</b>	
<b>Colecistectomía laparoscópica.</b>			
n	29	20	
porcentaje	82.9	57.1	
<b>Colecistectomía convencional.</b>			
n	2	10	
porcentaje	5.7	28.6	
<b>Hernioplastías abdominales.</b>			0.058
n	4	3	
porcentaje	11.4	8.6	
<b>Gastrectomía parcial.</b>			
n	0	1	
porcentaje	0	2.9	
<b>Suprarrenalectomía derecha.</b>			
n	0	1	
porcentaje	0	2.9	

Fuente: ficha de recolección de datos.

**Tabla N°3**  
**Medición de la Escala visual análoga del dolor.**

EVA	Grupo		P valor
	Con paracetamol	Sin paracetamol	
<b>Ingreso a recuperación</b>			
Promedio.	0.23	0.94	0.015
Desviación estándar	0.8	1.14	
<b>Egreso de recuperación</b>			
Promedio.	0.14	1.29	0.00
Desviación estándar	0.6	1.38	
<b>6 horas posquirúrgico</b>			
Promedio.	0.74	2.43	0.00
Desviación estándar	1.17	1.8	
<b>8 horas posquirúrgico</b>			
Promedio.	1.94	4.03	0.00
Desviación estándar	1.49	1.85	
<b>12 horas posquirúrgico</b>			
Promedio.	1.40	2.77	0.00
Desviación estándar	1.39	1.43	

Fuente: ficha de recolección de datos.

**Tabla 4**  
**Frecuencia del dolor.**

Frecuencia del dolor	Con paracetamol		Sin paracetamol		P valor
	n: 35	%	n: 35	%	
<b>Llegada a recuperación.</b>					
Sin dolor.	32	91.4	22	62.9	0.017
Leve.	2	5.7	10	28.6	
Moderado.	1	2.9	3	8.6	
Severo.	0	0	0	0	
<b>Egreso de recuperación.</b>					
Sin dolor	33	94.3	17	48.6	0.00
Leve.	2	5.7	16	45.7	
Moderado.	0	0	2	5.7	
Severo.	0	0	0	0	
<b>6 horas.</b>					
Sin dolor.	23	65.7	8	22.9	0.00
Leve.	11	31.4	17	48.6	
Moderado.	1	2.9	10	28.6	
Severo.	0	0	0	0	
<b>8 horas</b>					
Sin dolor.	7	20	1	2.9	0.001
Leve.	22	62.9	12	34.3	
Moderado.	6	17.1	17	48.6	
Severo.	0	0	5	14.3	
<b>12 horas.</b>					
Sin dolor.	13	37.1	3	8.6	0.006
Leve.	20	57.1	24	68.6	
Moderado.	2	5.7	8	22.9	
Severo.	0	0	0	0	

Fuente: ficha de recolección de datos.

**Tabla N°5**

**Número de rescates.**

Número de rescates	Con paracetamol n: 35		Sin paracetamol n: 35		P valor.
	n	%	n	%	
<b>Ninguno.</b>	27	77	7	20	0.00
<b>Uno.</b>	7	20	14	40	
<b>Dos.</b>	0	0	10	28.5	
<b>Tres.</b>	1	2.9	4	11.4	

Fuente: ficha de recolección de datos.

**Tabla N°6**

**Rescate analgésico.**

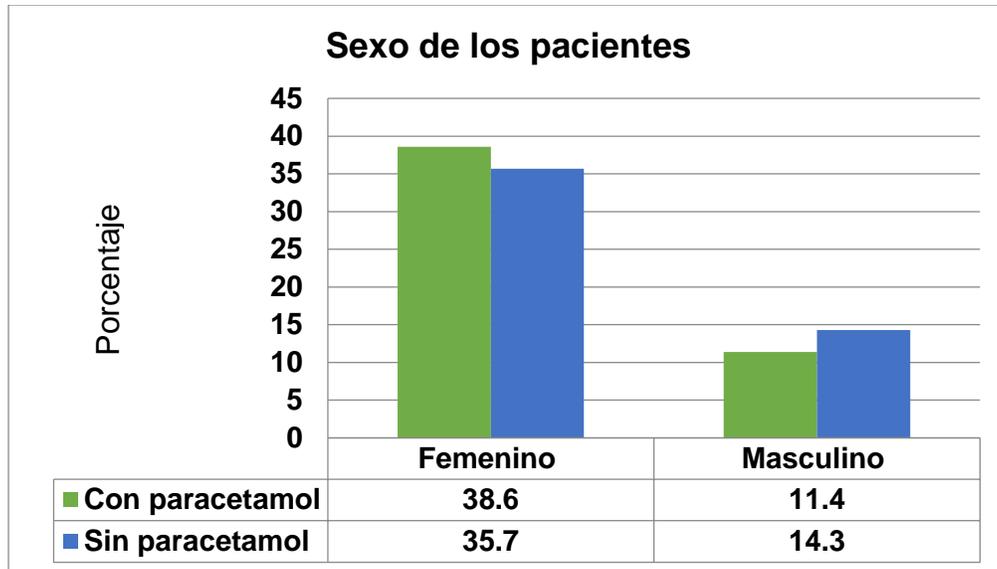
Rescate analgésico	Grupo				Valor P
	Con paracetamol		Sin paracetamol		
	Promedio	DS	Promedio	DS	
<b>Tiempo del primer rescate (horas)</b>	5.66	1.1	4.46	1.6	0.01
<b>Dosis total de rescate (mg)</b>	0.29	0.62	1.31	0.93	0.00

Fuente: ficha de recolección de datos.

Rescate: Morfina I.V

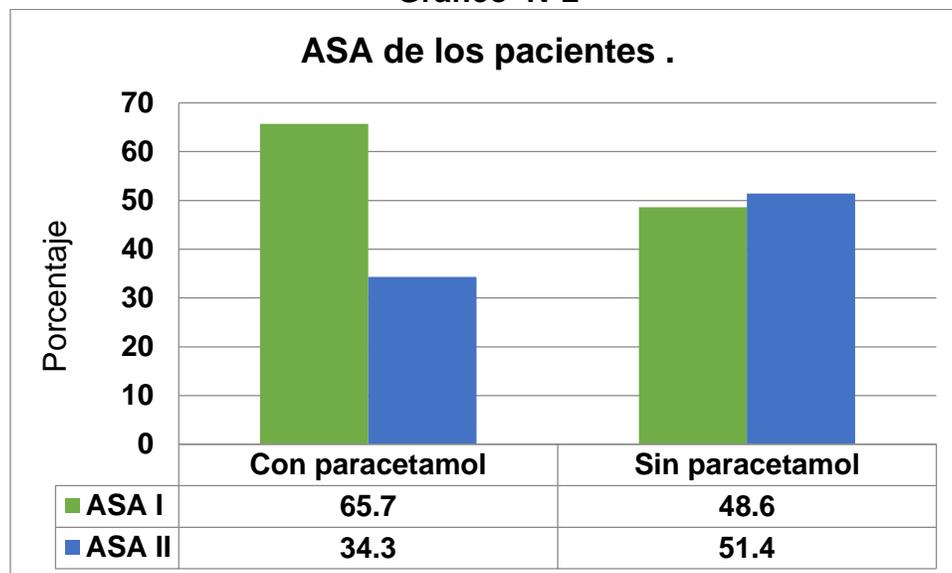
## Gráficos.

### Gráfico N° 1



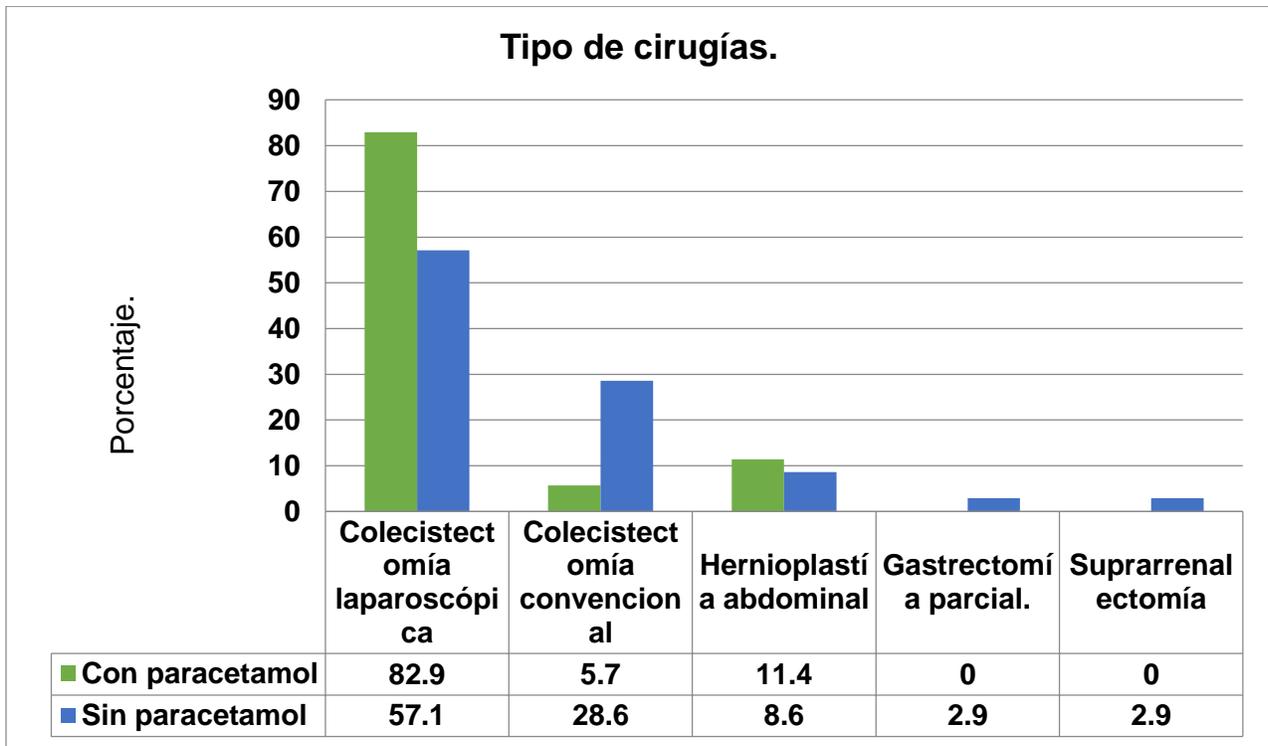
Fuente: tabla número 1.

### Gráfico N°2



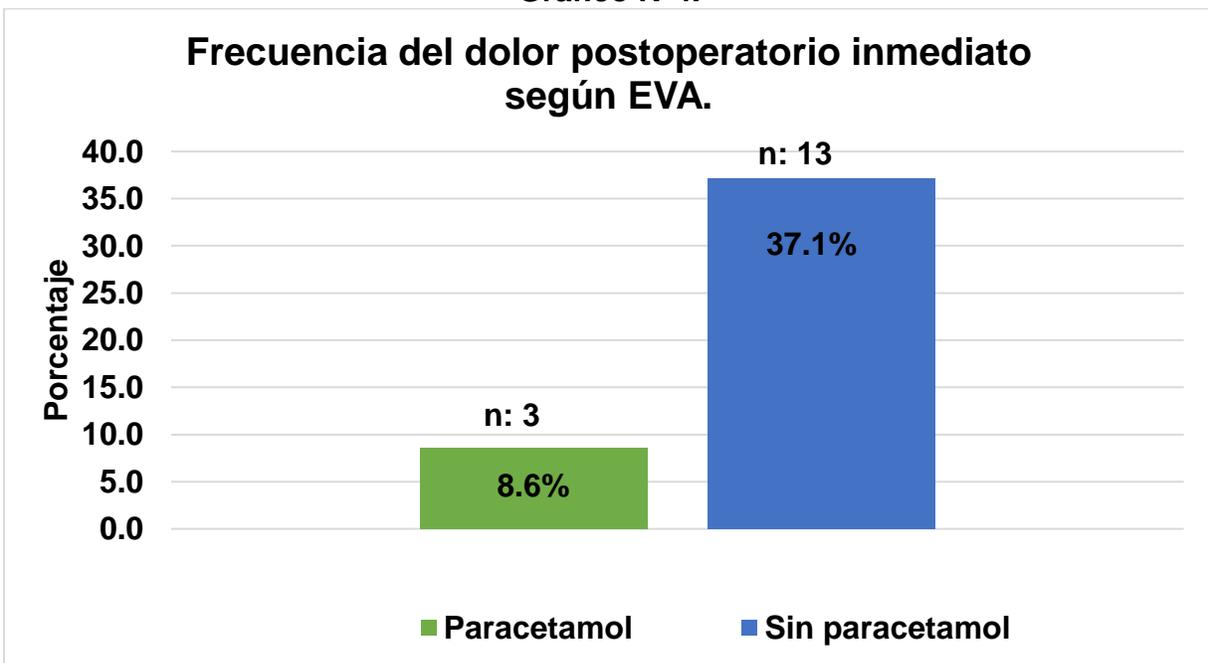
Fuente: tabla número 1.

Gráfico N°3.



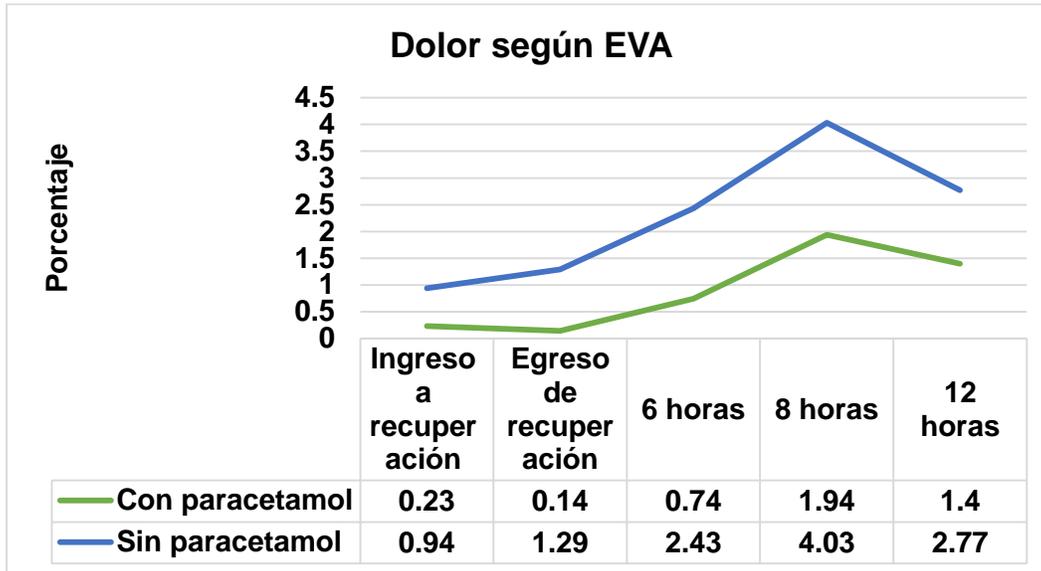
Fuente: tabla número 2.

Gráfico N°4.



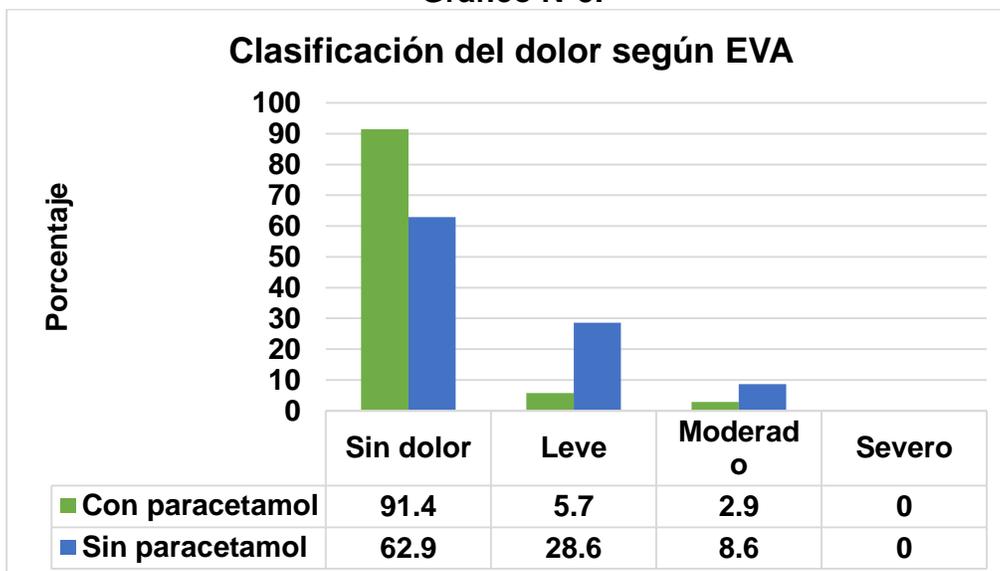
Fuente: tabla número 4.

Gráfico N°4.



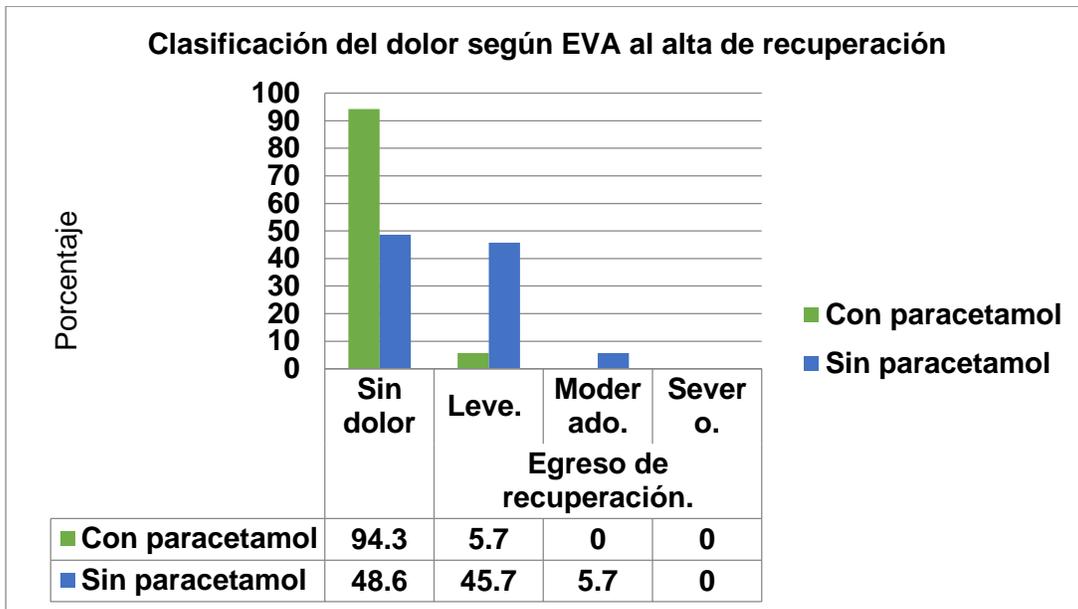
Fuente: tabla número 3.

Gráfico N°5.



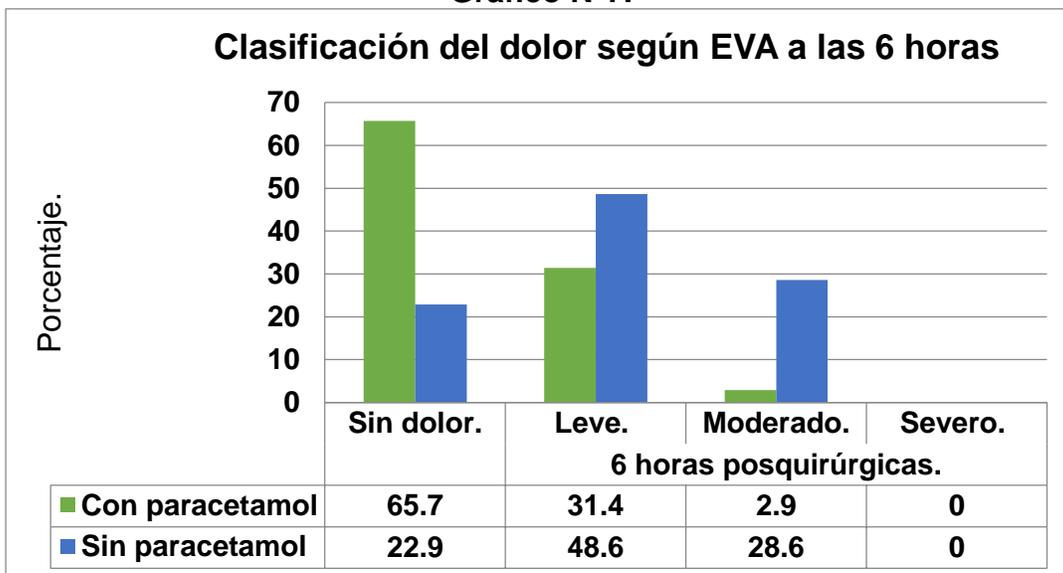
Fuente: tabla número 4.

Gráfico N°6.



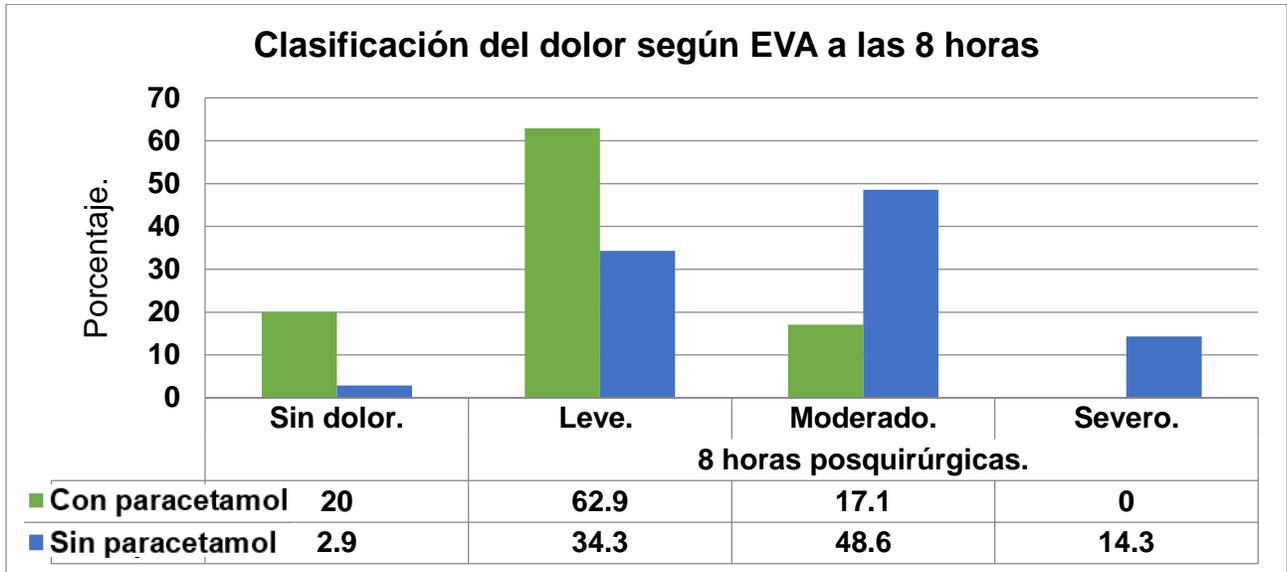
Fuente: Tabla número 4.

Gráfico N°7.



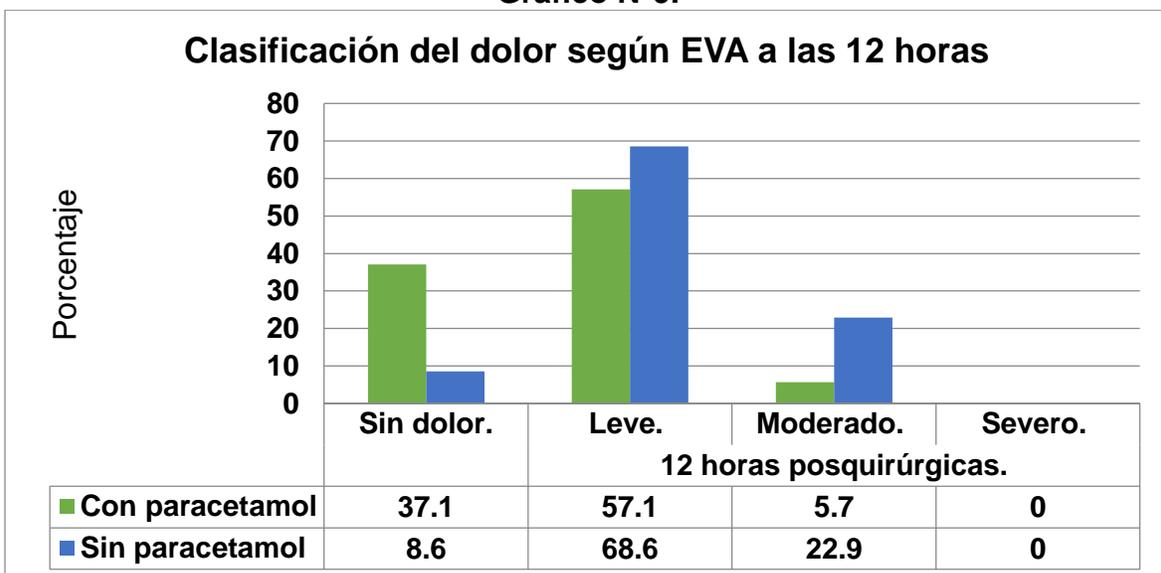
Fuente: tabla número 4.

Gráfico N°8



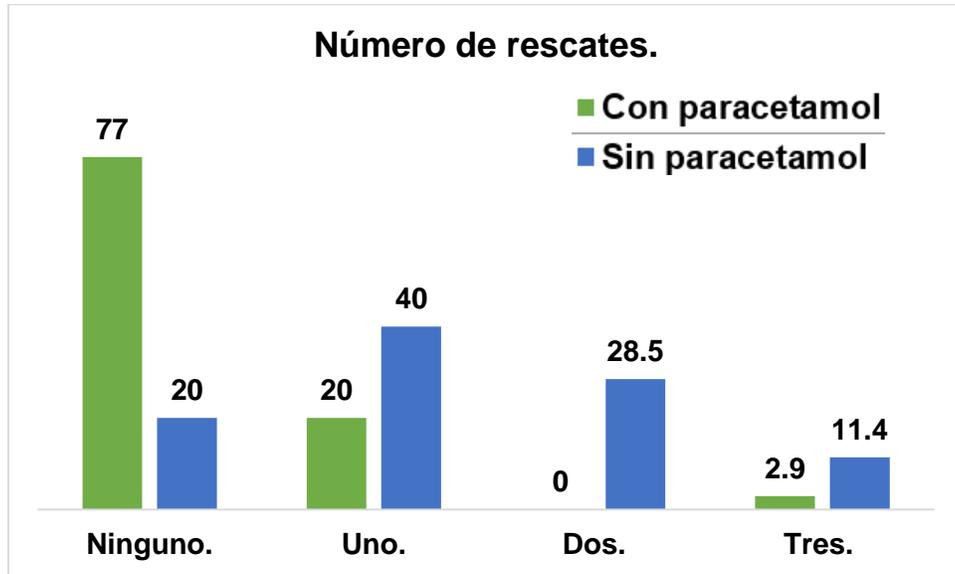
Fuente: tabla número 4.

Gráfico N°9.



Fuente: tabla número 4.

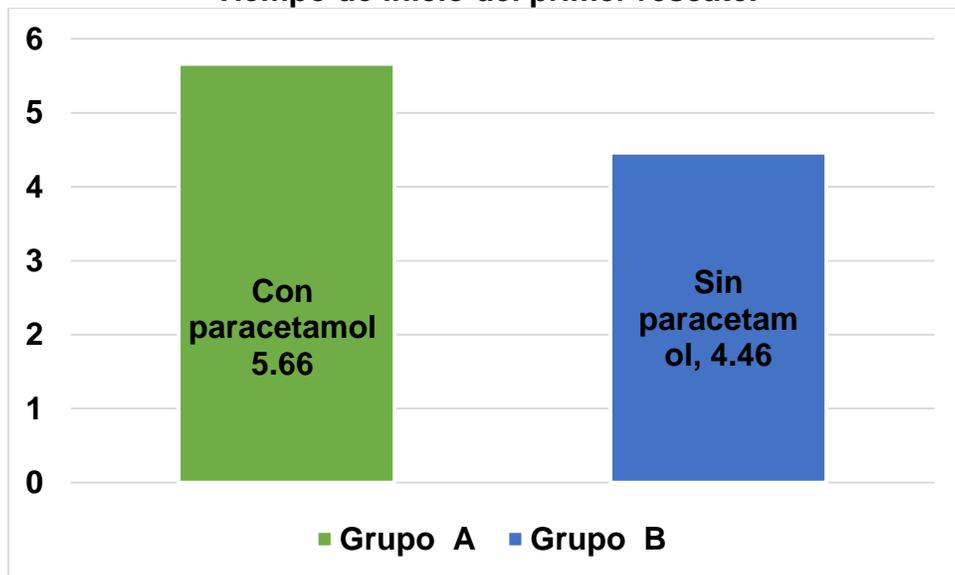
**Grafico N°10**



Fuente: tabla número 5.

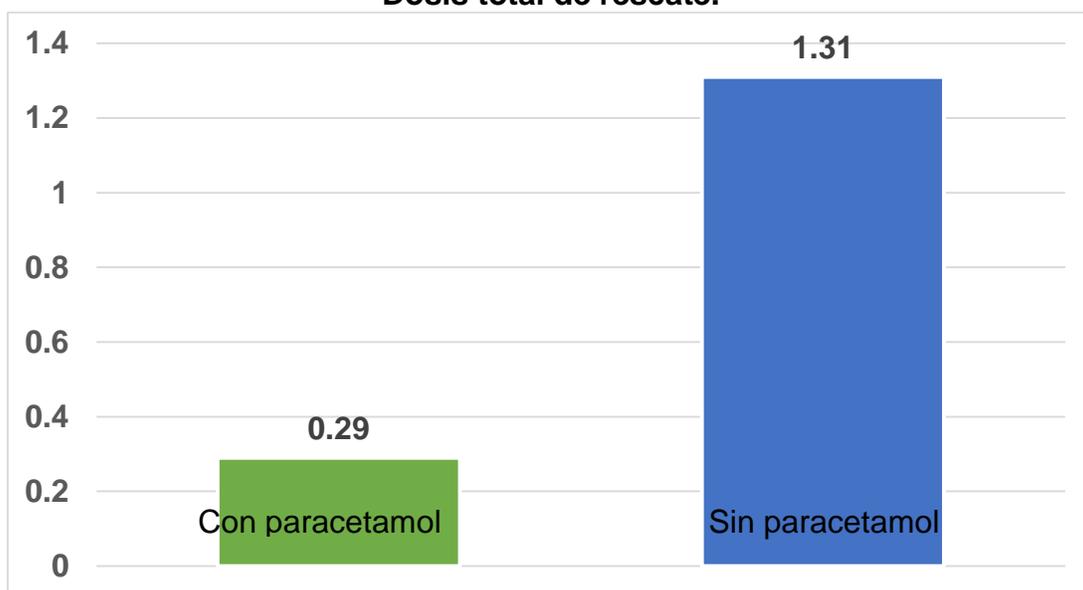
**Gráfico N°11.**

**Tiempo de inicio del primer rescate.**



Fuente: tabla número 6.

**Gráfico N°12.**  
**Dosis total de rescate.**



Fuente: tabla número 6.

## FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.

Tema: eficacia de paracetamol intravenoso en la analgesia multimodal en cirugías abdominales en el hospital escuela Antonio Lenin Fonseca en el periodo de noviembre – diciembre del año 2017.

### 1- Datos generales:

Fecha: \_\_\_\_\_ ASA: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ No. Expediente: \_\_\_\_\_

Tipo de cirugía \_\_\_\_\_

### 2 –Grupo de estudio:

Grupo a (paracetamol, dipirona): \_\_\_\_\_

Grupo b (dipirona): \_\_\_\_\_

### 3- Evaluación de tiempo de aparición del dolor y su intensidad según la escala visual análoga.

Escala del dolor	0 (sin dolor)	1-3 (leve)	4-6 (moderado)	7-10(severo)
Llegada a Recuperación				
Al alta de recuperación				
6 horas				
8 horas				
12 horas				

4- RAM: \_\_\_\_\_

### 5- Dosis de rescate

Si \_\_\_\_\_

No \_\_\_\_\_

6-Tiempo de inicio del primer rescate \_\_\_\_\_

Número de rescates \_\_\_\_\_

Dosis total de rescates \_\_\_\_\_

## Consentimiento informado

Yo: \_\_\_\_\_ mayor de edad y en pleno uso de mis facultades mentales, hago constar que se me explicó en un lenguaje sencillo los beneficios, molestias y complicaciones que de los métodos y tratamientos del estudio “EFICACIA DE PARACETAMOL INTRAVENOSO EN LA ANALGESIA MULTIMODAL EN CIRUGIAS ABDOMINALES EN EL HOSPITAL ESCUELA ANTONIO LENIN FONSECA EN EL PERIODO DE NOVIEMBRE – DICIEMBRE DEL AÑO 2017”. Comprendiendo y aceptando participar en dicho estudio, en beneficio de mi manejo médico del control de dolor posoperatorio, debido a mi intervención quirúrgica; sin riesgo de compromiso a mi salud, y permitiéndome hacer preguntas, con el objeto de aceptar o rechazar dicha participación, sin que se me afecte mi atención como paciente; entendiéndolo muy bien, firmo voluntariamente.

\_\_\_\_\_  
Firma Del paciente.

\_\_\_\_\_  
Firma del médico.