

**ANÁLISIS DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS PRESENTADOS DURANTE EL
USO DE ANALGESIA CONTROLADA POR EL PACIENTE CON MORFINA,
HIDROMORFONA U OXICODONA EN POSTOPERATORIO DE REEMPLAZO
TOTAL DE CADERA**

Dra. María Conchita Solórzano Aldana

Residente Anestesia y Reanimación

Universidad El Bosque

Programa de postgrado en Anestesia y Reanimación

Facultad de Medicina

Bogotá, Febrero de 2018

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE MEDICINA
ANÁLISIS DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS PRESENTADOS DURANTE EL
USO DE ANALGESIA CONTROLADA POR EL PACIENTE CON MORFINA,
HIDROMORFONA U OXICODONA EN POSTOPERATORIO DE REEMPLAZO
TOTAL DE CADERA**

**Universidad El Bosque
Fundación Cardioinfantil
Clínica del Dolor**

Investigación de Postgrado

Dra. María Conchita Solórzano Aldana

**Dr. Nicolás Dussan
Investigador principal**

**Dr. Carlos Guerrero Nope
Investigador asociado**

**Dr. Jairo Moyano Acevedo
Investigador asociado**

**Dr. Cesar Ceballos Maya
Asesor Temático**

**Dr. Mario Mendoza - Juan Carlos Díaz
Asesor Metodológico**

**Dr. Guillermo Madrid
Asesor Estadístico**

Nota de Aceptación

Presidente del Jurado

Jurado

Jurado

Nota de salvedad y responsabilidad institucional

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

Quiero agradecer a la Fundación Santa Fe de Bogotá y a la Clínica de Dolor por facilitar el espacio para la realización del proyecto de investigación. De igual manera a cada uno de los pacientes, así como a los tutores que me dieron su apoyo e hicieron una importante contribución en el proceso investigativo.

Guía de contenido

Introducción	12
Marco teórico	13
Guía de manejo de titulación de pacientes en la FSFB	19
Planteamiento del problema	22
Justificación.....	24
Objetivos	26
Objetivo general	26
Objetivos específicos	26
Propósito	27
Aspectos metodológicos.....	28
Tipo de estudio y diseño general del estudio	28
Pregunta de investigación	28
Población de referencia y muestra	28
Población blanco	28
Población accesible	28
Población elegible	29
Criterios de selección	29
Cálculo de tamaño de muestra	29

Muestreo.....	30
Variables	30
Planteamiento de hipótesis.....	33
Nula.....	33
Alternativa.....	33
Técnica de recolección de la información.....	34
Análisis estadístico.....	35
Sesgos y medidas de control	36
Cronograma.....	37
Presupuesto	38
Resultados	39
Análisis Univariado.....	39
Análisis Bivariado.....	52
Discusión.....	57
Conclusiones	64
Referencias	66
Anexos	73

Lista de tablas

Tabla 1 Criterios de selección.....	29
Tabla 2 Descripción de variables sociodemográficas	42
Tabla 3 <i>Descripción del uso de medicamentos opioides perioperatorios</i>	44
Tabla 4 Descripción del uso de medicamentos coadyuvantes	46
Tabla 5 Descripción de los efectos adversos.....	49
Tabla 6 Descripción de otros desenlaces	51
Tabla 7 Análisis de variables sociodemográficas	52
Tabla 8 Análisis del uso de medicamentos opioides perioperatorios	53
Tabla 9 Análisis del uso de medicamentos coadyuvantes	54
Tabla 10 Análisis de los efectos adversos.....	55
Tabla 11 Análisis de otros desenlaces.....	56

Lista de Gráficas

Figura 1 Histograma de edad	39
Figura 2 Distribución de edad	40
Figura 3 Distribución de sexo	40
Figura 4 Distribución del peso	41
Figura 5 Distribución del peso.	41
Figura 6 Histograma del tiempo de duración de cirugía en minutos	42
Figura 7 Distribución de los opioides usados en el intraoperatorio	43
Figura 8 Cantidad de opioide usado en el intraoperatorio	43
Figura 9 Cantidad de opioide usado en PCA	45
Figura 10 Agrupación de la cantidad de opioides usados en PCA	45
Figura 11 Frecuencia de uso de otros medicamentos coadyuvantes	46
Figura 12 Frecuencia de ocurrencia de efectos adversos	47
Figura 13 Frecuencia de presentación de efectos adversos.....	48
Figura 14 Distribución de la calificación global del dolor.....	50
Figura 16 Agrupación de la calificación global del dolor.....	50
Figura 17 Distribución del grado de satisfacción del paciente	51

Los pacientes que son llevados a reemplazo total de cadera experimentan dolor severo postoperatorio sin no cuentan con un esquema de analgesia multimodal, donde el eje del manejo farmacológico se da con opiáceos. El uso de analgesia controlada por el paciente “PCA” es de gran popularidad para la administración de estos fármacos en el control de dolor postoperatorio, por lo que en esta investigación se determinan los efectos secundarios como náuseas, emesis, sedación y prurito, luego del uso de “PCA” con morfina, oxicodona o hidromorfona, medidos a las 36 horas del postoperatorio de reemplazo total de cadera en la Fundación Santa Fe de Bogotá y la Clínica del Dolor entre los años 2016 y 2018, a través de un estudio observacional de tipo transversal con componente analítico, cuyos resultados se determinaron mediante pruebas de Chi cuadrado, ANOVA, prueba Kruskal-Wallis.

Se realizó un análisis en 138 sujetos encontrando que la hidromorfona, morfina y oxicodona, presentan adecuados resultados en cuanto a satisfacción (96.9%), siendo la hidromorfona el opiáceo más utilizado (34.09%), las náuseas el efecto adverso más frecuente (15.9%), el antiemético el coadyuvante mas utilizado (39.3%), y el opiáceo con menor frecuencia de presentación de efectos adversos la hidromorfona. Sin embargo, no se presentaron diferencias significativas con $P > 0.05\%$ en la presentación de los efectos secundarios entre los grupos.

La morfina, oxicodona o hidromorfona presentan resultados adecuados respecto al manejo del dolor en pacientes con RTC mediante PCA, sin encontrarse diferencias significativas ni clínicamente representativas en frecuencia ni severidad de los efectos estudiados entre los grupos de tratamiento.

Palabras clave: PCA, Morfina, Hidromorfona, Oxicodona, Efectos secundarios.

Abstract

Patients who undergo total hip replacement experience severe postoperative pain if they do not have a multimodal analgesia scheme, where the axis of pharmacological management is given with opioid analgesics. The use of analgesia controlled by the patient "PCA" is very popular for the administration of these drugs in the control of postoperative pain, so in this investigation the secondary effects are determined such as nausea, emesis, sedation and pruritus, after use of "PCA" with morphine, oxycodone or hydromorphone, measured 36 hours after the total hip replacement at the Santa Fe Foundation of Bogotá and the Pain Clinic between 2016 and 2018, through an observational study of transverse type with analytical component, whose results were determined by Chi square tests, ANOVA, Kruskal-Wallis test.

An analysis was made in 138 subjects finding that hydromorphone, morphine and oxycodone, have satisfactory results in terms of satisfaction (96.9%), hydromorphone being the most used opiate (34.09%), nausea being the most frequent adverse effect (15.9%), the antiemetic the most used adjuvant (39.3%), and the opiate with less frequency of presentation of adverse effects hydromorphone. There were no significant differences with $P > 0.05\%$ in the presentation of side effects between the groups.

Morphine, oxycodone or hydromorphone present adequate results regarding the management of pain in patients with CTR using PCA, without differences in frequency or severity in adverse events, through the treatment groups.

Key words: PCA, Morphine, Hydromorphone, Oxycodone, Side effects.

Introducción

El uso de analgesia controlada por el paciente, PCA, por sus siglas en inglés (Patient Controlled Analgesia), es de gran popularidad en el control de dolor postoperatorio de múltiples tipos de intervenciones quirúrgicas, especialmente en los pacientes que son sometidos a reemplazos articulares de cadera, como plan de analgesia multimodal (1).

Los analgésicos opioides son la piedra angular en el manejo en este tipo de intervenciones a través de este sistema de administración intravenoso, con el cual se ha demostrado un óptimo alivio de dolor, gracias a ello los pacientes pueden tener una rehabilitación más pronta y eficaz, con el fin de disminuir la incidencia de complicaciones derivadas de un inadecuado control de dolor y lograr un alta rápida (3).

Sin embargo la presentación de efectos secundarios asociados al uso de este tipo de analgésicos como: náuseas, vómito, sedación, estreñimiento, depresión respiratoria y prurito, como los más comunes, han sido descritos en diferentes estudios clínicos sin que exista una evidencia contundente de qué medicamento es más propenso a producir dichos efectos (17-20), los cuales pueden afectar el curso normal de un postoperatorio con inadecuado control de dolor y abandono de la opción terapéutica, además de generar insatisfacción por parte del paciente a la analgesia suministrada, complicaciones mayores o menores derivadas de su uso y demora en el alta hospitalaria, entre otros eventos indeseables.

Marco teórico

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define el dolor como “una experiencia sensorial y desagradable asociada a un daño tisular real o potencial o descrita en términos de dicho daño”. Un inadecuado control de dolor conlleva a complicaciones a nivel del sistema cardiovascular, pulmonar, metabólico, hematológico (tromboembolismo), especialmente en poblaciones de alto riesgo, como los pacientes en los extremos de edad, con obesidad y con antecedente de patología cardio pulmonar. (1) (2)

El dolor presentado posterior a un reemplazo articular de cadera es severo, por lo que la adecuada analgesia en el postoperatorio posibilita una optima rehabilitación, lo cual es crucial para disminuir la estancia hospitalaria y las complicaciones nombradas anteriormente.

Tradicionalmente en las ultimas dos décadas el dolor postoperatorio de los reemplazos articulares es manejado con bomba de analgesia controlada por el paciente, PCA, por sus siglas en inglés (Patient Controlled Analgesia). Consiste en un sistema de auto administración de medicamento analgésico, de elección un opioide, con pequeñas dosis y programaciones preestablecidas de administración. Todos los modelos de PCA poseen unas variables básicas: bolo inicial de dosis o bolo de demanda, intervalo de bloqueo en minutos; este para evitar sobredosificación, y el limite de dosis para una a cuatro horas. Estas pueden variar según el medicamento seleccionado, su perfil de seguridad y la intensidad de la nocicepcion. (1) (3)

El sistema de analgesia controlada por el paciente desde su introducción a principios de los años 80, ha tenido una gran aceptación a nivel mundial como una de las medidas más efectivas para tratar el dolor severo postquirúrgico y de otras fuentes nociceptoras, acompañado de una analgesia multimodal, ofreciendo satisfacción para el paciente, menor sedación y menos complicaciones posoperatorias.

Asociado al sistema de PCA se han descrito otros métodos de analgesia como parte del manejo integral de dolor en esta población, como el catéter peridural y los bloqueos de nervios periféricos regionales, sin embargo cada técnica tiene ventajas y desventajas. (1)(3)

El uso de catéter peridural para infusión de anestésico local con o sin opioide ha demostrado ser efectivo en el control de dolor postoperatorio pero está asociado a episodios de hipotensión, retención urinaria y bloqueo motor, limitando la rehabilitación y hematoma espinal secundario a la anticoagulación, motivo por el cual ha entrado en desuso en la última década. (4)(5)(6)(7)(8)

Las técnicas de bloqueo nervioso periférico con dosis única o infusión continua de anestésico local han sido usadas por personal experto con éxito en los reemplazos articulares tanto de cadera como de rodilla, resultando seguros y con ventajas en el manejo de dolor postquirúrgico como una herramienta adicional a la analgesia intravenosa.

Sin embargo, como toda técnica invasiva se ha descrito complicaciones como lesión nerviosa, sangrado, infección e inyección intravascular inadvertida, además, es difícil el manejo ambulatorio, requiere permanente vigilancia intrahospitalaria por bloqueo motor y riesgo de caída del paciente.

En la actualidad las técnicas de analgesia regional han sido un foco de gran interés para estudios en este tipo de intervenciones quirúrgicas que generan un reto analgésico para los profesionales de este ámbito. (9)(10)(11)(12)(13)(14)(15)(16).

El PCA, a pesar de su largo tiempo de implementación todavía sigue generando nuevos estudios clínicos comparando su efectividad con diferentes opioides. Recientemente Mc. Nicol Et al, publicó una revisión sistemática en la colaboración Cochrane donde comparó pacientes que recibían analgesia por PCA vs. analgesia opioide no PCA, en el cual encontró que el grupo de pacientes de PCA presentaba menor intensidad de dolor en las primeras 24 horas y mayor satisfacción de los pacientes, sin embargo aquellos pacientes del grupo de PCA presentaban mayor incidencia de efectos adversos, principalmente nauseas y prurito. (17).

Históricamente el analgésico comúnmente usado para uso por PCA es la morfina, en la actualidad existe una gran variedad de analgésicos opioides fuertes para uso en sistema de PCA como lo son: morfina, hidromorfona, oxicodona, fentanilo, meperidina, entre otros. Los tres primeros usados comúnmente, el cuarto solo en situaciones especiales (insuficiencia renal y/o hepática) y el último ha entrado en desuso por sus efectos secundarios.

El analgésico ideal es aquel que provee un alivio de dolor rápido y con moderada duración de acción, mientras al mismo tiempo produce los mínimos efectos secundarios, sean fisiológicos o psicológicos. Sin embargo, aquellos pacientes con uso de PCA con

diferentes opioides han presentado efectos secundarios lo que hace que el paciente no haga un adecuado uso de la bomba, por ende presenta un control de dolor deficiente. Los efectos adversos más comunes son: náuseas, vómito, sedación, depresión respiratoria, estreñimiento y prurito. (18)(19)

La morfina al igual que la hidromorfona y oxicodona son analgésicos opioides fuertes agonistas del receptor Mu, con equivalencias analgésicas de 1:5 y 1:1,2 respecto a la morfina, siendo estos medicamentos útiles en el control de dolor postoperatorio, lo cual ha sido demostrado en múltiples estudios clínicos aleatorizados (18)(19)(20). Gozan de similitudes y diferencias en propiedades farmacocinéticas, todos son hidrosolubles, metabolizados por glucoronidación y sistema P-450 con metabolitos activos, algunos menos tóxicos que otros. (21)

La morfina experimenta glucoronidación principalmente en el hígado, produciéndose dos metabolitos importantes como el 6-glucoronato de morfina (M6G) que es tres y cuatro veces más potente que la morfina, encargada del efecto analgésico y el 3-glucoronato de morfina (M3G) con baja afinidad a los receptores opioides, algunos lo culpan de sus efectos adversos como la inducción de liberación de histamina responsable del prurito, entre otros. (21)

La hidromorfona es un derivado semisintético de la morfina, una cetona hidrogenada, se diferencia de la morfina por un anillo benzol en posición 6, con un grupo keto por un hidroxilo, lo cual genera que su glucoronidación por el hígado no sea en posición 6 sino únicamente en posición 3, produciendo 3-glucoronato de hidromorfona, que al igual

que M3G carece de actividad en receptor opioide y es responsable de neurotoxicidad en animales, pero con menor riesgo de acumulación en paciente con lesión renal, además de no producir liberación de histamina como la morfina. (19)(21)

La oxycodona es un derivado semisintético de la tebaína, con similar potencia a la morfina, es metabolizada por el hígado por múltiples vías, su principal metabolito es la noroxicodona que posee menor actividad analgésica que la oxycodona, con tiempo de vida media más larga que la morfina. No presenta liberación de histamina, aunque tiene menos estudios clínicos que la morfina e hidromorfona por PCA, sin embargo ha demostrado ser efectiva y una opción viable para manejo de dolor postoperatorio por este sistema de administración. (20)

A la luz de la evidencia el control de dolor posoperatorio es eficaz con cualquiera de estas medicaciones, sin mostrar diferencias significativas; sin embargo los estudios no son concluyentes en la incidencia de efectos adversos con el uso de uno u otro opioide por PCA. Daewha Hong et al, en un ensayo clínico aleatorizado no encontró diferencia sistemática entre morfina e hidromorfona en efectos adversos medidos en náusea, vómito, sedación y prurito, ni en la eficacia en el control de dolor o en la satisfacción del paciente.

Felden et al, en un metanálisis encontró alguna ventaja de hidromorfona sobre morfina en cuanto efectos adversos, aunque discute la limitada evidencia de los estudios. Por otro lado Rapp et al, en un estudio clínico aleatorizado no halló diferencia en la eficacia analgésica entre morfina e hidromorfona y asoció mayor alteración cognitiva como efecto

adverso con el uso de hidromorfona ($P < 0.05$) que con morfina, aunque indica que faltan más estudios clínicos.

Boo-Young Hwang et al, en un ensayo clínico aleatorizado encontró que la eficacia analgésica con oxycodona en PCA comparado con fentanilo no fue inferior ($P 0.009$), el grupo que recibió oxycodona presentó mayor incidencia de náuseas ($P 0.001$) sin diferencia significativa en cuanto a otros efectos secundarios como sedación, vómito y depresión respiratoria.

Silvasti et al, en un estudio aleatorio comparando morfina y oxycodona en PCA no halló diferencia significativa para los dos grupos en cuanto a la calidad de analgesia, ni en la incidencia de efectos adversos como náuseas, vómito, prurito y retención urinaria.
(18)(19)(20)(22)(27)

La presentación de efectos secundarios derivada del uso de estos medicamentos analgésicos opiáceos genera un impacto importante en el manejo de dolor, dado que se altera el uso racional y adecuado del sistema de administración por PCA, lo que podría generar un inadecuado control de dolor, con consecuencias en la morbilidad, estancia hospitalaria y desenlaces menos favorables secundarios a estos.
(18)(22)(23)(24)(25)(26).

En la Fundación Santa Fe de Bogotá los pacientes son tratados en el postoperatorio con cualquiera de los tres opiáceos, morfina, hidromorfona u oxycodona, de acuerdo a los protocolos de manejo clínico. El cuidado anestésico durante el procedimiento quirúrgico es

con anestesia general balanceada con dosis de remifentanilo entre 0,15-0,2 mcg/kg/mto, reciben analgesia de transición con el fármaco que corresponda según la asignación 0,05 a 0,1 mg/kg. de morfina o el equivalente de otro opioide de larga acción, sea para hidromorfona 5 a 20 mcg/kg. y para oxycodona 0.05 a 0.1 mg/kg.

Todos los pacientes reciben profilaxis antiemética con dexametasona 0,1 mg/kg. en la inducción anestésica y ondansetron 4 mg. al finalizar anestesia. El procedimiento anestésico está estandarizado, todos los pacientes reciben infiltración peri capsular por el cirujano como técnica ayudante analgésica. Una vez son trasladados a recuperación son valorados por el grupo de Medicina de Dolor donde indican titulación con el mismo opioide que le correspondió si la escala de dolor es mayor o igual a siete, con morfina 2 mg., oxycodona 2 mg. o hidromorfona 0,4 mg. cada cinco minutos hasta disminución del 50% del valor de la escala inicial o hasta una escala de 4/10 como meta analgésica en titulación.

Guía de manejo de titulación de pacientes en la FSFB

Posterior al procedimiento quirúrgico se instala el sistema de analgesia controlada por el paciente, del opioide que le fue asignado anteriormente. La preparación de la analgesia por PCA es realizada en farmacia de forma estandarizada en bolsa de solución salina normal con volumen total de 30 ml., con morfina 1mg./ml., hidromorfona 0,2mg./ml. y oxycodona 1mg/ml.

La bomba de analgesia de PCA es programada por la Enfermera Jefe de Medicina de Dolor con dosis equipotentes para morfina, así: bolo de demanda 1 mg., intervalo de bloqueo de cinco minutos, dosis máxima en cuatro horas de 10 mg., para hidromorfona se programa bolo de demanda de 0,2 mg., intervalo bloqueo de cinco minutos, máximo dosis en cuatro horas de 3 mg., para oxicodona bolo de demanda de 1 mg., intervalo de bloqueo cinco minutos, máximo dosis en cuatro horas 10 mg. De presentar dolor no controlado con reporte de escala análoga de dolor mayor a seis y a pesar de un adecuado uso del sistema de administración se aumenta el bolo de demanda.

Adicional se administra analgesia multimodal con acetaminofén 1 gr. cada ocho horas y se asocia tratamiento con ondansetron 4 mg. cada ocho horas en caso de presentar nauseas con escala numérica mayor o igual a seis y/o de presentar episodios eméticos. No se administra antiinflamatorio no esteroideo dado que la gran mayoría de la población sometida a este tipo de intervención es de avanzada edad, anticoagulados y con comorbilidades, se podría asociar un efecto no deseado de este grupo farmacológico.

Los datos son registrados en la historia clínica posterior a la intervención quirúrgica y el dolor se evalúa a través de escala verbal numérica de cero a diez (cero no siente dolor y diez el peor dolor imaginable). La cantidad usada de opiáceo es grabada en la sistema de PCA.

Así mismo, dentro del proceso de atención se valora nivel de sedación, presencia de nauseas, emesis y prurito, los cuales son registrados en la historia clínica como efectos

secundarios. La depresión respiratoria también se registra en la historia clínica en caso de presentarse.

La escala de Ramsay es usada para medir el grado de sedación. La náusea y prurito es medido en magnitud por escala numérica (cero no tiene, de uno a tres leve, de cuatro a seis moderado, de siete a diez severo o el peor imaginable), el episodio emético es medido y registrado como presente o ausente (22), el grado de satisfacción del paciente con la terapia analgésica es medido en escala numérica (cero a dos muy insatisfecho, tres a cinco insatisfecho, seis a ocho satisfecho y nueve a diez muy satisfecho). Esta valoración hace parte del proceso clínico de atención de los pacientes en Clínica de Dolor.

Planteamiento del problema

Los pacientes que son llevados a reemplazo total de cadera pueden experimentar dolor severo postoperatorio si no se tiene un esquema de analgesia multimodal, en donde el eje del manejo farmacológico se da con analgésicos opiáceos. La evidencia ha demostrado la eficacia en la disminución del dolor en el modelo de administración de los mismos, independiente de cual sea elegido para el sistema de analgesia controlado por el paciente, PCA.

Desafortunadamente es conocido que el uso frecuente de esta clase de analgésicos conlleva a que se presente efectos secundarios, los cuales no permiten la adecuada continuidad de la analgesia y la terapia de rehabilitación del paciente, a través de los cuales se busca un alta temprana, la disminución de complicaciones relacionadas con mal control de dolor, la disminución de complicaciones de los mismos efectos secundarios y satisfacción del paciente.

En lo anterior radica la importancia de generar conocimiento a través de la comparación de los fármacos usados para establecer qué medicamentos opioides usados frecuentemente a través de este sistema de administración en esta población son más susceptible de asociarse a mayores efectos secundarios, dado que no existe evidencia suficiente y concluyente en pro de beneficio del paciente. Para este fin, la población que se observó y analizó fueron pacientes sometidos a reemplazo total de cadera, con uso del sistema de analgesia controlada por el paciente, PCA, de opioide intravenoso, ya fuese con

morfina, hidromorfona u oxicodona, siendo el tema a estudiar la presentación de efectos secundarios.

Justificación

El reemplazo total de cadera es un procedimiento quirúrgico indicado para manejo de la osteoartrosis degenerativa, causa más común en adultos mayores y fracturas proximales de fémur. Aproximadamente mas de 300.000 procedimientos son realizados al año en estados unidos (28), en Colombia se realizan aproximadamente 25.000 reemplazos articulares al año, procedentes de fuentes informales, dado que no existe un estudio masivo que aporte datos epidemiológicos exactos sobre artroplastias.

Los pacientes llevados a reemplazo articular a nivel global experimentan dolor severo, en el 80%, el dolor postquirúrgico puede persistir por dos a seis semanas (28), con un riesgo de volverse crónico entre 7% a 23% (29). Por lo anterior, se implementan medidas de analgesia multimodal y una de las principales en la que se basa el manejo es el uso del sistema de analgesia controlada por el paciente con opiáceos, dada la evidencia de su efectividad en el control de dolor, la rehabilitación y la satisfacción del paciente.

A lo largo del tiempo se ha demostrado que esta medida adoptada es útil y eficaz en el control de dolor postquirúrgico, pero no existe en la literatura mundial ni regional una evidencia concluyente sobre qué fármaco opiáceo de los más comúnmente usados presenta un mejor perfil de seguridad en cuanto la presentación de efectos secundarios con el uso de sistema de PCA.

Esto tiene un gran impacto tanto para el buen desenlace del paciente como para la resolución de problemas prácticos sobre el esquema analgésico adecuado para los

pacientes, con el fin de llenar un vacío de conocimiento en esta área específica. Además de generar nuevo conocimiento, se puede generar nuevos interrogantes para futuros estudios.

El presente estudio pretende determinar la presentación de efectos adversos como náuseas, emesis, sedación y prurito asociado al uso de sistema de analgesia controlada por el paciente con morfina, hidromorfona u oxycodona en pacientes sometidos a reemplazo total de cadera en la Fundación Santa Fe de Bogotá, siendo considerado inicialmente para el segundo periodo del año 2016, sin embargo se extendió hasta 2018.

Objetivos

Objetivo general

Determinar los efectos secundarios luego del uso del sistema de analgesia controlada por el paciente con morfina, oxicodona o hidromorfona medidas a las 36 horas del postoperatorio de reemplazo total de cadera en la Fundación Santa Fe de Bogotá durante los años 2016-2018.

Objetivos específicos

- a) Estimar el número de pacientes que presentan efectos secundarios al uso de sistema de PCA con morfina a las 36 horas del postoperatorio.
- b) Estimar el número de pacientes que presentan efectos secundarios al uso de sistema de PCA con hidromorfona a las 36 horas del postoperatorio.
- c) Estimar el número de pacientes que presentan efectos secundarios al uso de sistema de PCA con oxicodona a las 36 horas del postoperatorio.
- d) Identificar si existieron diferencias en los efectos secundarios presentados en la población estudiada.
- e) Identificar el grado de satisfacción del paciente con el sistema de administración de opioide a través de PCA.

Propósito

A partir de este estudio se pretende generar nuevo conocimiento y aportes al modelo analgésico establecido en este tipo de pacientes, además de incentivar nuevos cuestionamientos que permitan el desarrollo de futuros estudios clínicos, con el fin de ofrecer una mejor calidad y seguridad en la analgesia.

Aspectos metodológicos

Tipo de estudio y diseño general del estudio

Es un estudio observacional de tipo transversal con componente analítico, con recolección prospectiva de la información. Y corresponde a la segunda fase del mismo estudio, cuya primera fase constituyó un estudio inicial con una muestra mas pequeña.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los efectos secundarios luego del uso de sistema de analgesia controlada por el paciente con morfina, oxycodona o hidromorfona en las primeras 36 horas postoperatorias de reemplazo total de cadera en la Fundación Santa Fe de Bogotá durante los años 2016- 2018?

Población de referencia y muestra

Población blanco: pacientes llevados a reemplazo total de cadera en la Fundación Santa Fe de Bogotá que recibieron analgesia postoperatoria con bomba de analgesia controlada por el paciente, PCA.

Población accesible: pacientes llevados a reemplazo total de cadera en la Fundación Santa Fe de Bogotá que recibieron analgesia postoperatoria con bomba de analgesia controlada por el paciente, PCA, con morfina, oxycodona o hidromorfona en los años 2016- 2018.

Población elegible: aquellos que cumplieron los criterios de selección.

Criterios de selección

Los criterios de selección se muestran en la tabla 1.

Tabla 1 *Criterios de selección*

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Pacientes en post-operatorio de reemplazo total de cadera primario.	Enfermedad hepática y/o renal.
Edad mayor a 18 años.	Uso de opioide previo a cirugía.
ASA I a III.	Alcoholismo.
Paciente que recibe analgesia posoperatoria con bomba de analgesia controlada por el paciente "PCA".	Embarazo.
	Antecedente de enfermedad psiquiátrica (Trastorno afectivo bipolar, depresión mayor, esquizofrenia) o medicación psiquiátrica.
	Medicación que altere la farmacología del opioide como anticonvulsivantes, barbitúricos, benzodiacepinas, rifampicina.
	Déficit cognitivo (Minimental < 24)

Cálculo de tamaño de muestra

El cálculo del tamaño de muestra se realizó a través del programa GRANMO para proporciones observadas respecto a una de referencia. Los parámetros utilizados fueron: riesgo alfa de 0,05, riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, una proporción de efectos secundarios globales reportados en la literatura de 80% (32) y una diferencia mínima

detectada entre opioides de 20%. Se añadió un 10% de pérdidas, por lo que de acuerdo con los recursos, volumen y personal disponibles en la institución para desarrollar la investigación se estudiaron 40 sujetos que recibieron morfina, 40 sujetos que recibieron hidromorfona y 40 sujetos que recibieron oxycodona. Ver Anexo (1). Esta muestra se aumentó en 20 individuos adicionales dada la extensión del estudio, al ser complementario de un estudio inicial en una muestra más pequeña.

Muestreo

Se realizó un muestreo probabilístico de tipo aleatorio estratificado por asignación proporcional por tipo de tratamiento, en el programa estadístico Epidat 3.1 y fue realizado por el Asesor Metodológico de la Subdirección de Estudios Clínicos.

Variables

Se definieron variables demográficas, quirúrgicas y clínicas, que se muestran a continuación.

VARIABLES INDEPENDIENTES

Edad	Duración de la existencia de un individuo en unidades de tiempo.	Años cumplidos.	Cuantitativa - discreta.
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.	Definida por Hombre = 1 Mujer = 2	Cualitativa - nominal - dicotómica.
Peso	Medida de esta propiedad de los cuerpos.	Definida en Kilogramos de peso.	Escala de razón - cuantitativa.
Duración de cirugía	Tiempo transcurrido desde inicio de incisión hasta cierre de la piel.	Definida en tiempo de minutos.	Escala de razón - cuantitativa.
Cantidad opioide intraoperatorio	Analgésico opiáceo administrado durante el intraoperatorio.	Definida en miligramos de opioide administrado.	Cuantitativa - continua.
Cantidad de Opioides usado en la "PCA"	Cantidad expresada en Miligramos de Opiáceo usado en las primeras 24 horas.	Definida en Miligramos en 24 horas.	Cuantitativa - continua.

VARIABLES DEPENDIENTES

Nauseas	Sensación de malestar o de estómago revuelto junto con una urgencia por vomitar.	0 no tiene. 1-3 leve. 4-6 moderado. 7-10 severo o el peor imaginable.	Cualitativa - ordinal
Emesis	Expulsión violenta por la boca de lo que está contenido en el estómago.	Definida como presente (1) o ausente (0).	Cualitativa - dicotómica.
Sedación	Depresión del estado de conciencia puede ser de diferente etiología.	Escala cualitativa de Ramsay valorada por el médico.	Cualitativa - nominal
Prurito	Picor que se siente en una parte del cuerpo o en todo él y que provoca la necesidad o el deseo de rascarse.	0 no tiene. 1-3 leve. 4-6 moderado. 7-10 severo o el peor imaginable.	Cualitativa - ordinal
Satisfacción del paciente	Acción y efecto de sosegar o responder a una queja, sentimiento o razón contraria, manifiesta por un paciente.	0-2 Muy insatisfecho. 3-5 insatisfecho. 6-8. satisfecho. 9-10. Muy satisfecho	Cualitativa - ordinal.
Dolor	Experiencia sensorial y desagradable asociada a un daño tisular real o potencial o descrita en términos de dicho daño.	0-2 Muy insatisfecho. 3-5 insatisfecho. 6-8. satisfecho. 9-10. Muy satisfecho.	Cualitativa - ordinal

Planteamiento de hipótesis

Nula: no existe diferencia en la presentación de efectos secundarios al uso de los diferentes opioides por sistema de analgesia controlada por el paciente, usada a las 36 horas del postoperatorio.

Alterna: existe diferencia en la presentación de efectos secundarios al uso de los diferentes opioides por sistema de analgesia controlada por el paciente, usada a las 36 horas del postoperatorio.

Técnica de recolección de la información

La información se recolectó a través de un formato de recolección de la información. Ver Anexo (2).

Se utilizó cegamiento para la recolección de la información, a través de un tercero ajeno a la investigación quien fue el responsable del registro del consumo, la selección de la muestra se hizo de forma consecutiva de los casos que fueron surgiendo hasta completar la muestra. Se aclara que no se intervino de ninguna manera sobre el manejo farmacológico del opioide que recibieron los pacientes, solo se observó y se registró los resultados de acuerdo al opioide formulado por su médico tratante, de acuerdo a la guía de manejo del servicio de clínica de dolor, la cual es independiente a la realización o no de este estudio.

No hubo intervención debido a que es un estudio de carácter observacional, no se modificó ni intervino en el tratamiento, ni tipo de opioide, ni manejo de cada paciente.

No se hizo seguimiento de ninguna variable por lo que fue de tipo transversal y solo se registró en el formato de recolección de datos las variables indagadas en el proceso de atención de clínica de dolor acerca de los efectos secundarios a las 36 horas del postoperatorio.

Con el fin de comparar las equipotencias en los tres tipos de opioide de una forma más homogénea, los datos fueron recolectados de forma continua y pudieron ser analizados intervalos de dosis (30)(31).

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de frecuencia absoluta y relativa para las variables cualitativas, medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. En el caso de las variables cuantitativas continuas y discretas, todas de distribución no normal, según métodos gráficos y prueba de Shapiro Wilks, se utilizó la mediana y el rango intercuartílico. En la evaluación de las asociaciones y diferencias entre grupos, para variables cualitativas se usó la prueba de Chi cuadrado o el test de Fisher para las tablas de contingencia con valores iguales o menores a cinco; para las variables cuantitativas, todas con distribución no normal, se empleó la estadística no paramétrica con la prueba Kruskal-Wallis. Esto con el fin de hallar asociaciones entre los grupos de tratamiento y la presencia de eventos secundarios. Se usó un nivel de significancia para todas las pruebas del 5% ($p < 0.05$) y se realizó el análisis estadístico en el programa STATA® versión 14.

Sesgos y medidas de control

En esta investigación se pudo presentar sesgo de información dado el riesgo de pérdida de la misma o mal registro, por lo tanto se supervisó el registro y se aplicó el mismo formato que indagó sobre los efectos secundarios a todos los sujetos. adicionalmente se utilizó cegamiento en la persona que recolectó la información, quien fue una persona diferente a los investigadores, y entrenada pro estos mismos en el diligenciamiento del instrumento, por lo que no existió manipulación para favorecer o no algún grupo de tratamiento o resultado.

Los pacientes con información incompleta, fueron eliminados, y reemplazados por sujetos con información completa en quienes se validaron los mismos instrumentos en el tamizaje para controlar adicionalmente el sesgo de información.

Dado que no se completó inicialmente la muestra por efecto del tamizaje mediante los criterios de inclusión, fue necesario ampliar el tiempo del estudio hasta el año 2018, sin que esto afectara a los resultados de este por tratarse de un estudio transversal

Cronograma

ACTIVIDADES	2019	2018												2019
		Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene
Prueba piloto														
Revisión bibliográfica y otros datos disponibles.														
Asesorías temáticas y/o														
Presentación propuesta continuación del estudio y aprobación														
Recolección de la información.														
Procesamiento de la información en la base de datos.														
Análisis y organización de la														
Presentación del informe final.														

Presupuesto

Recursos Humanos

Recurso Humano Categoría	Precio	Tiempo en horas	Total
Investigador profesional especialista	15.000	400	6.000.00
Asesor temático profesional subespecialista	183.333	30	5.500.00
Asesor metodológico profesional subespecialista	183.333	30	5.500.00
Subtotal	381.666	460	17.000.000

Herramientas Tecnológicas

Equipos		Cantid	Total
Computador portátil.	1.400.000	2	2.800.00
Memoria USB 32GB.	60.000	2	120.000
Conexión a internet WIFI	45.000	1	45.000
Subtotal	1.505.000	5	2.965.000

Materiales de oficina

Materiales de oficina paquete	Precio	Cantidad	Total
Resmas de papel para impresora unidad	9.000	4	36.000
Tónner de tinta negra unidad	25.000	3	75.000
Impresiones hoja	200	300	60.000
Subtotal	34.200	307	171.000
Recursos humanos			17.000.000
Equipos			2.965.000
Materiales de oficina			171.000
Total			20.136.000

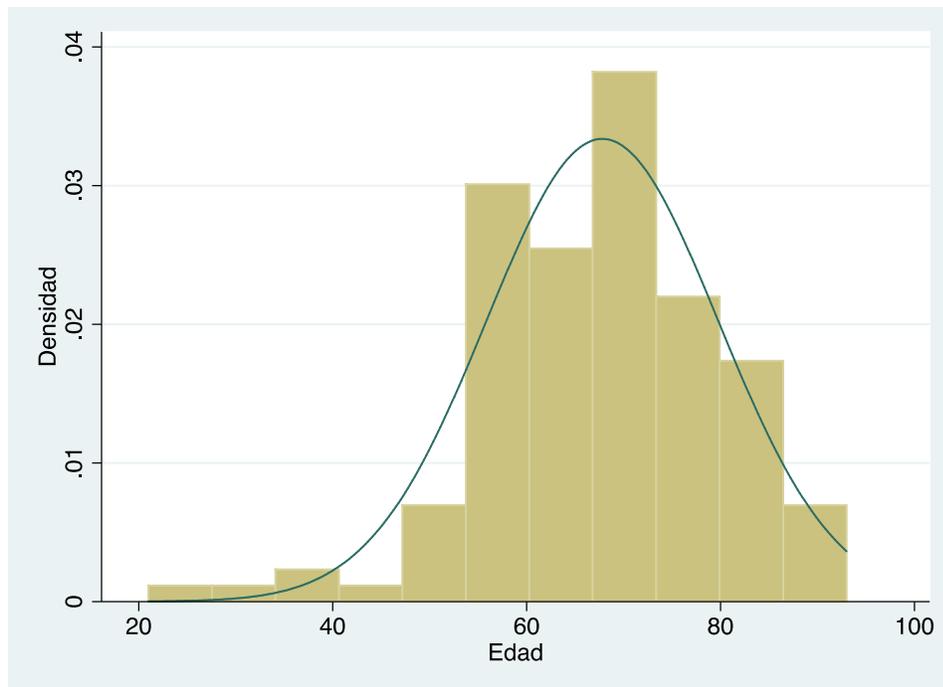
Resultados

Se presentan a continuación los resultados completos del estudio, contando con una muestra total de 132 pacientes, llevados a cirugía de reemplazo total de cadera de manera electiva en la fundación santa fe de Bogotá, que cumplen con los criterios de selección respectivos.

Análisis Univariado

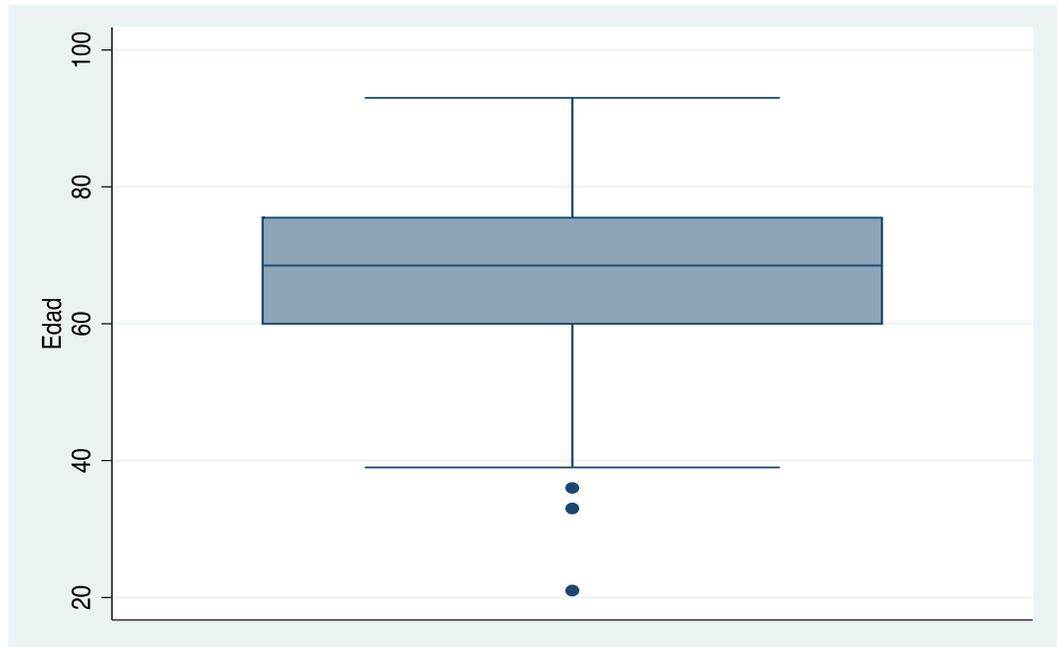
En el análisis descriptivo se documentó una edad con una mediana de 69 años y un rango intercuartílico (RIC) de 60 a 76 años (Figuras 1 y 2)

Figura 1 *Histograma de edad*



Fuente: los autores

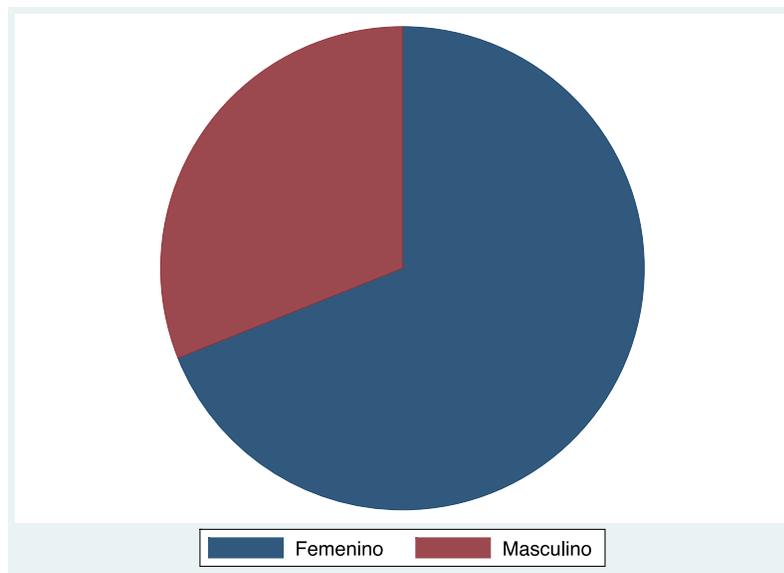
Figura 2 *Distribución de edad*



Fuente: los autores

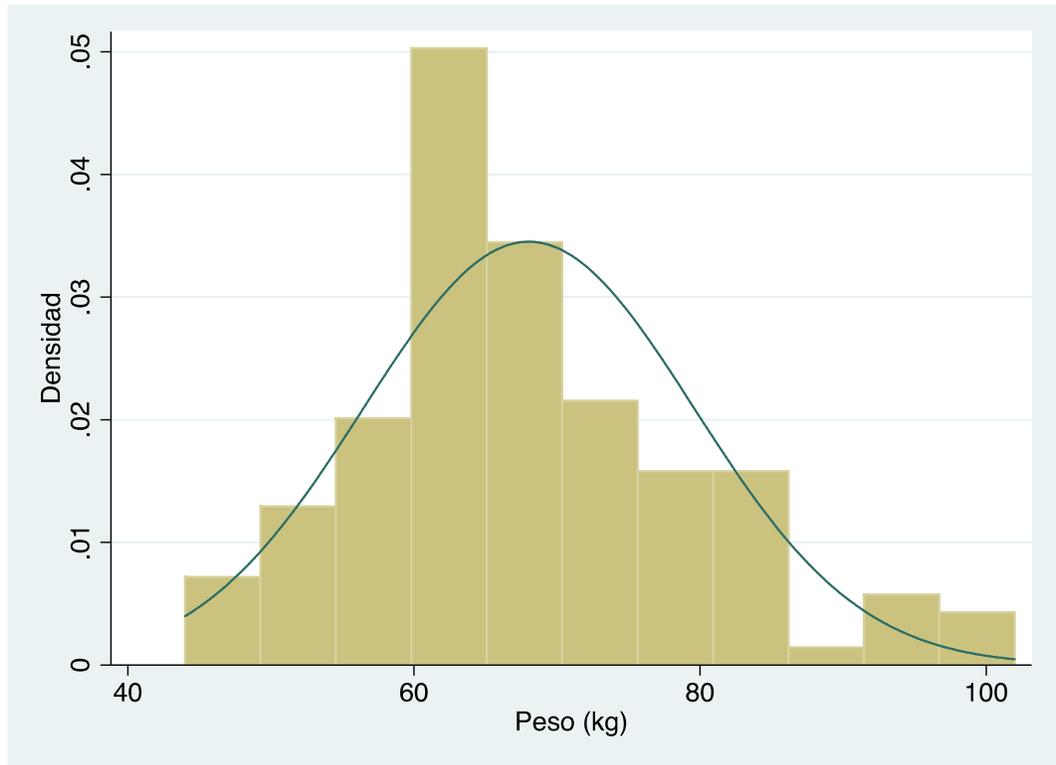
La mayoría de los pacientes fueron mujeres con un 68.94% (Figura 3) y presentaron un peso con un RIC de 61 a 75 y una mediana de 66 kilogramos (Figura 4 y 5), (Tabla 2).

Figura 3 *Distribución de sexo*



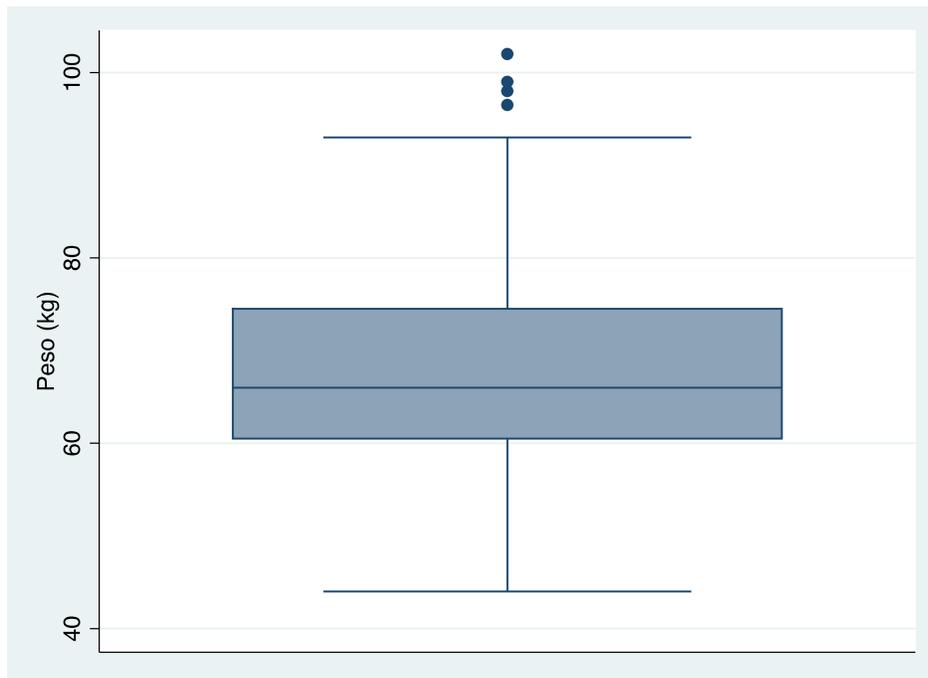
Fuente: los autores

Figura 4 *Distribución del peso*



Fuente: los autores

Figura 5 *Distribución del peso.*



Fuente: los autores

Tabla 2 Descripción de variables sociodemográficas

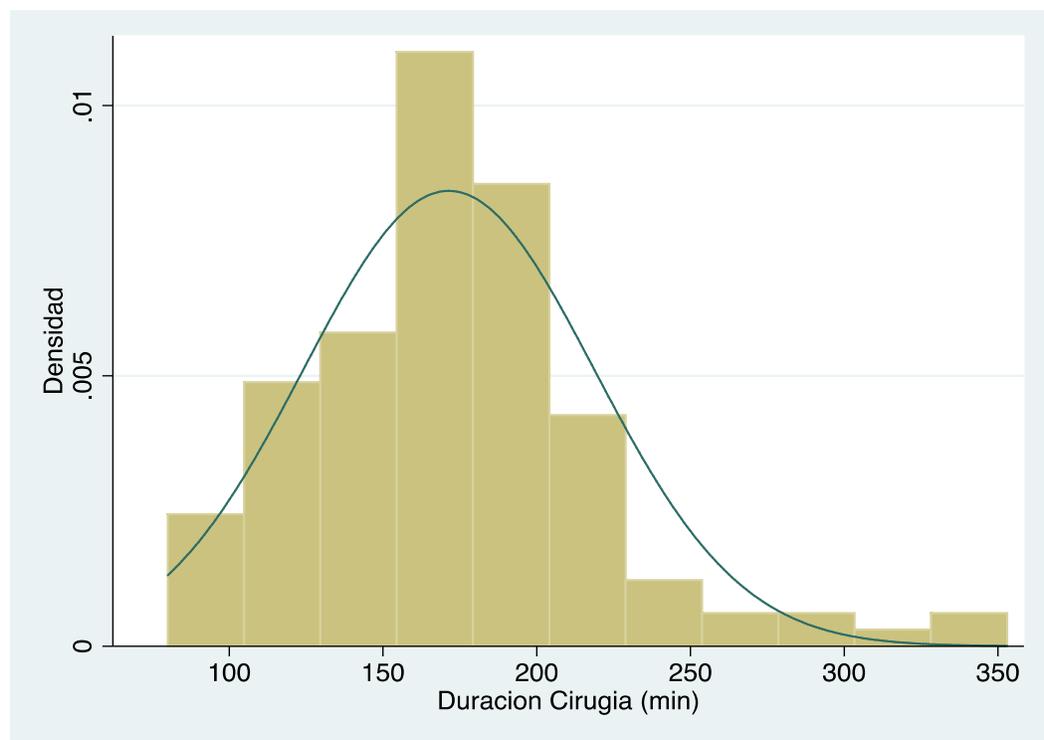
Variables		General n = 132 (100)
Edad (Años) ‡		69 (60-76)
Sexo†	Masculino	41 (31.06)
	Femenino	91 (68.94)
Peso (Kg) ‡		66 (61-75)

†Variable cualitativa: n (%), ‡Variable cuantitativa: M (RIC). n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa, M: mediana, RIC: rango intercuartílico.

Fuente: los autores

El tiempo mediano de cirugía fue de 170 minutos con un RIC entre 137 a 193, es decir, al menos tres cuartas partes de los pacientes tuvieron una cirugía mayor de 2 horas (Figura 6).

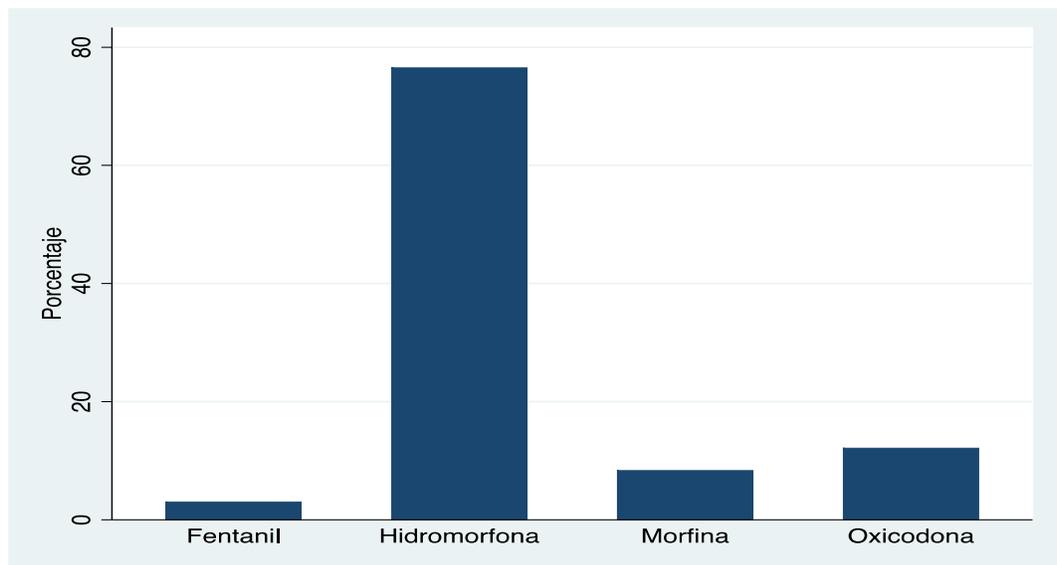
Figura 6 Histograma del tiempo de duración de cirugía en minutos



Fuente: los autores

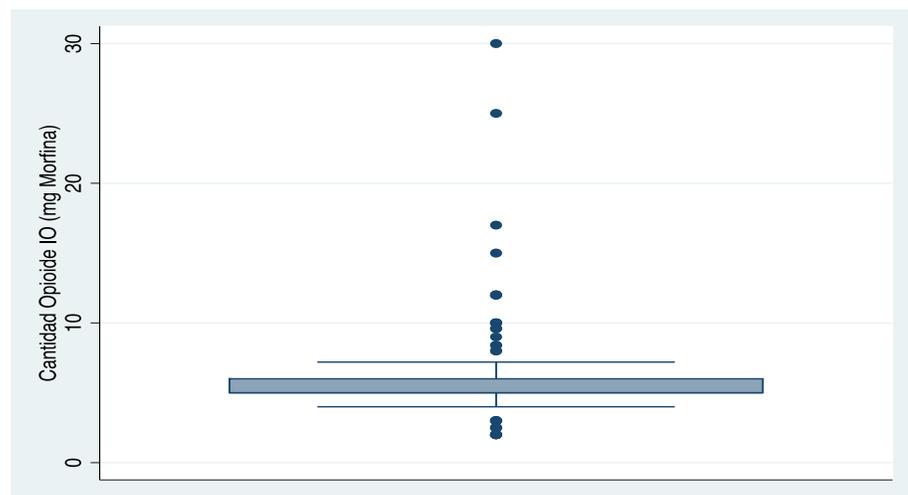
El medicamento opioide utilizado más frecuentemente en el intraoperatorio como analgesia transicional fue la hidromorfona, en un 77% de los pacientes, seguida de la oxycodona y la morfina, y en menor proporción el fentanil (Figura 7). El consumo de los mismos presento una mediana de 5 miligramos y solo un cuarto de los pacientes requirieron dosis mayores de 6 miligramos equivalentes de morfina (Figura 8), (Tabla 3).

Figura 7 *Distribución de los opioides usados en el intraoperatorio*



Fuente: los autores

Figura 8 *Cantidad de opioide usado en el intraoperatorio*



Fuente: los autores

Tabla 3 *Descripción del uso de medicamentos opioides perioperatorios*

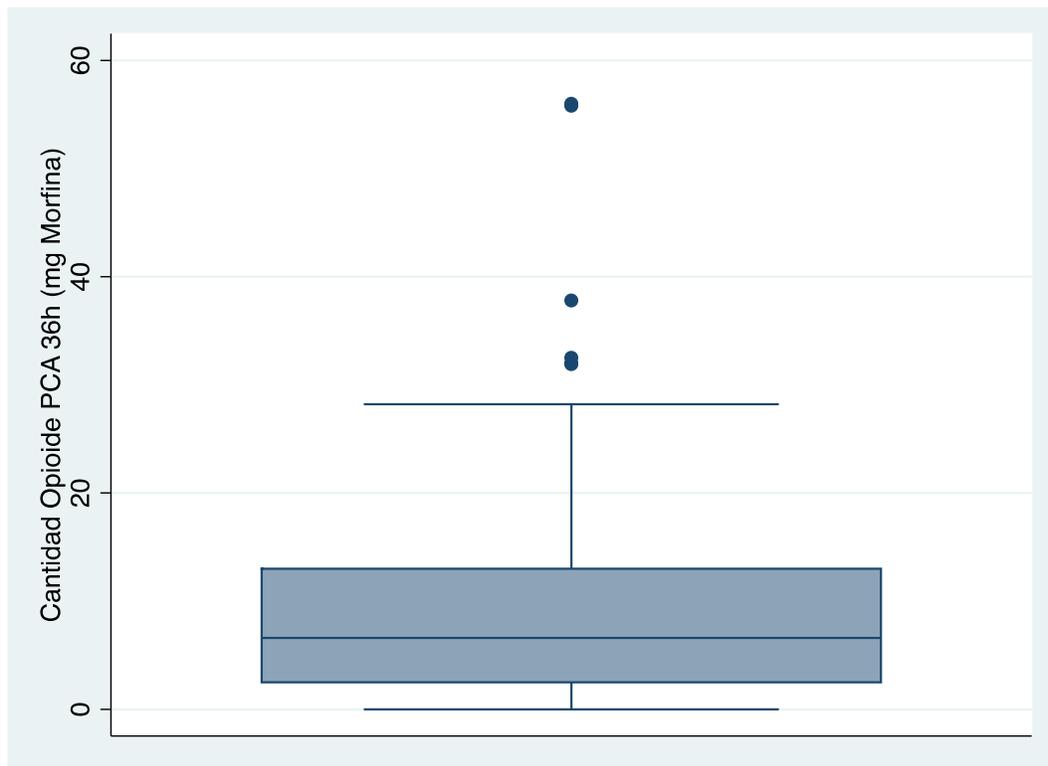
Variables		General n = 132 (100)
Duración Cirugía (Min) ‡		170 (137-193)
Opioide IO†	Hidromorfona	101 (76.52)
	Morfina	11 (8.33)
	Oxicodona	16 (12.12)
	Fentanil	4 (3.03)
Cantidad Opioide IO (Mg Morfina) ‡		5 (5-6)
Opioide PCA†	Hidromorfona	45 (34.09)
	Morfina	43 (32.58)
	Oxicodona	44 (33.33)
Cantidad Opioide PCA 36h (Mg Morfina) ‡		6.6 (2.5-13)
Rangos De Consumo†	Bajo (0-5 Mg)	56 (42.42)
	Intermedio (5,1-10 Mg)	33 (25.00)
	Alto (> 10 Mg)	43 (32.58)

†Variable cualitativa: n (%), ‡Variable cuantitativa: M (RIC). n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa, M: mediana, RIC: rango intercuartílico. IO: Intraoperatorio. PCA: Analgesia controlada por el paciente.

Fuente: los autores

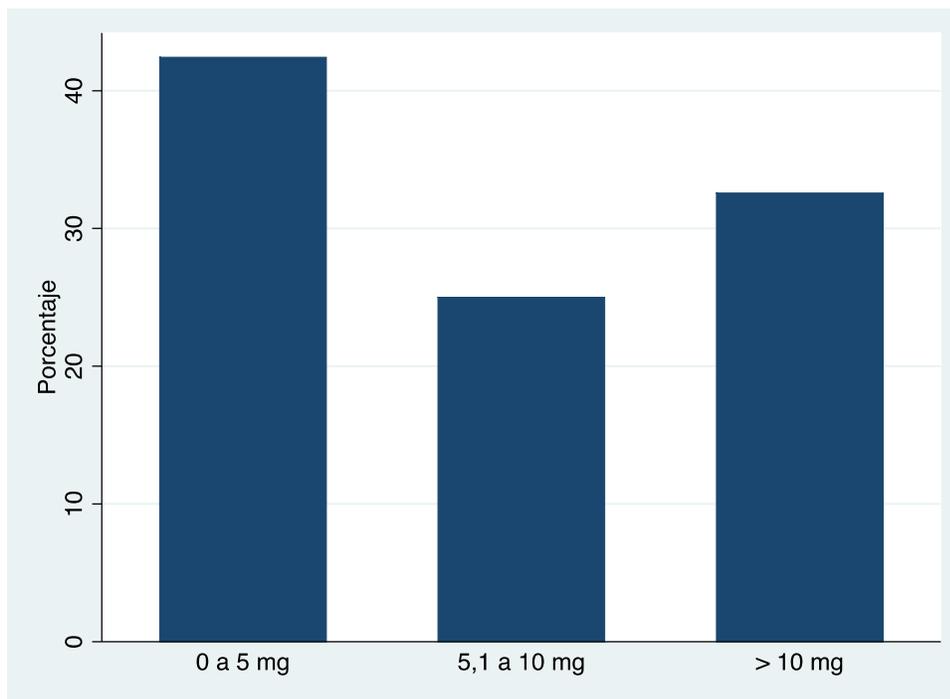
Los opioides fueron usados en proporciones muy similares en el sistema de analgesia controlado por el paciente (PCA). La mediana del consumo de estos en las primeras 36 horas fue de 7 miligramos, con requerimientos mayores a 13 miligramos equivalentes de morfina en tan solo un cuarto de los pacientes (Figura 9). La proporción de pacientes agrupada en consumos bajos fue mayor, seguido de los consumos altos e intermedios. (Figura 10).

Figura 9 Cantidad de opioide usado en PCA



Fuente: los autores

Figura 10 Agrupación de la cantidad de opioides usados en PCA



Fuente: los autores

El uso de medicamentos coadyuvantes no fue muy frecuente, se documentó indicación de antiemético, fibra y benzodiazepinas, en el 39%, 37% y 5% de los pacientes respectivamente (Tabla 4, Figura 11).

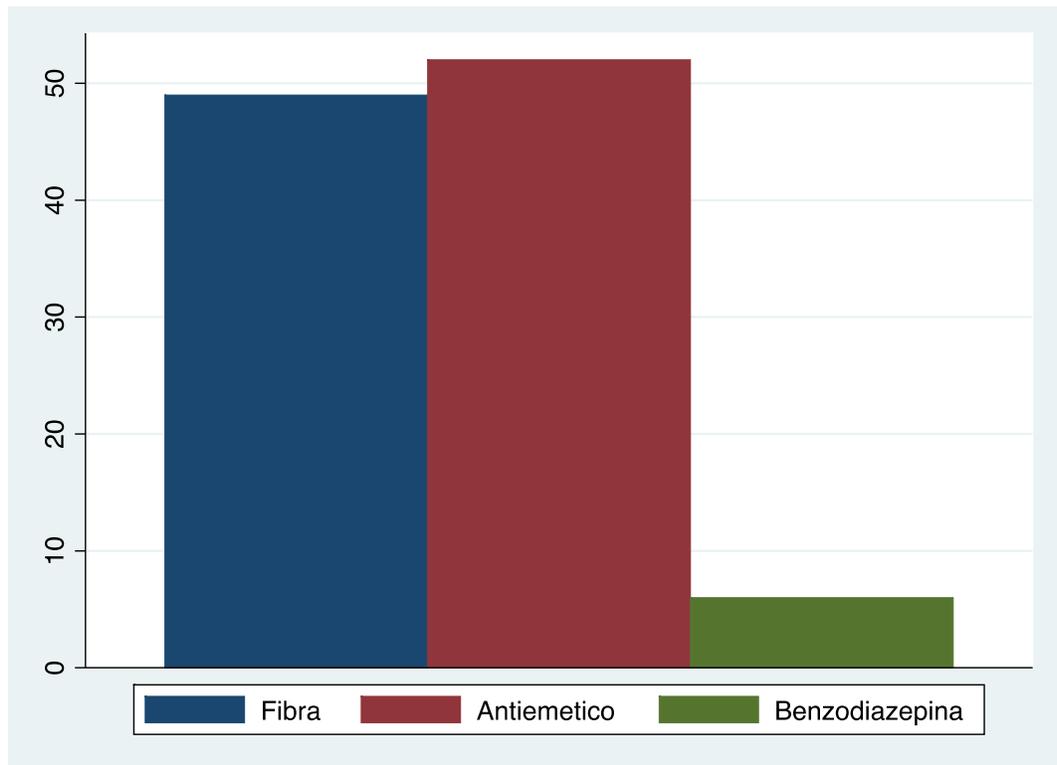
Tabla 4 Descripción del uso de medicamentos coadyuvantes

Variables	General n = 132 (100)
Antiemético [†]	52 (39.39)
Benzodiazepina [†]	6 (4.55)
Fibra [†]	49 (37.12)

[†]Variable cualitativa: n (%), [‡]Variable cuantitativa: M (RIC). n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa, M: mediana, RIC: rango intercuartílico.

Fuente: los autores

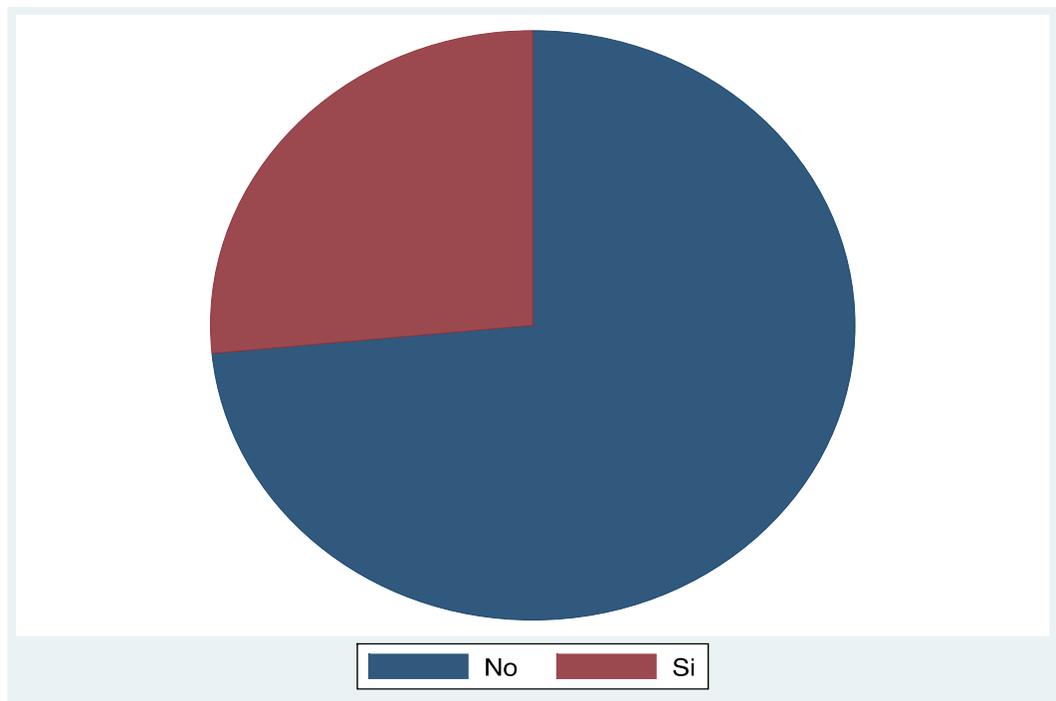
Figura 11 Frecuencia de uso de otros medicamentos coadyuvantes



Fuente: los autores

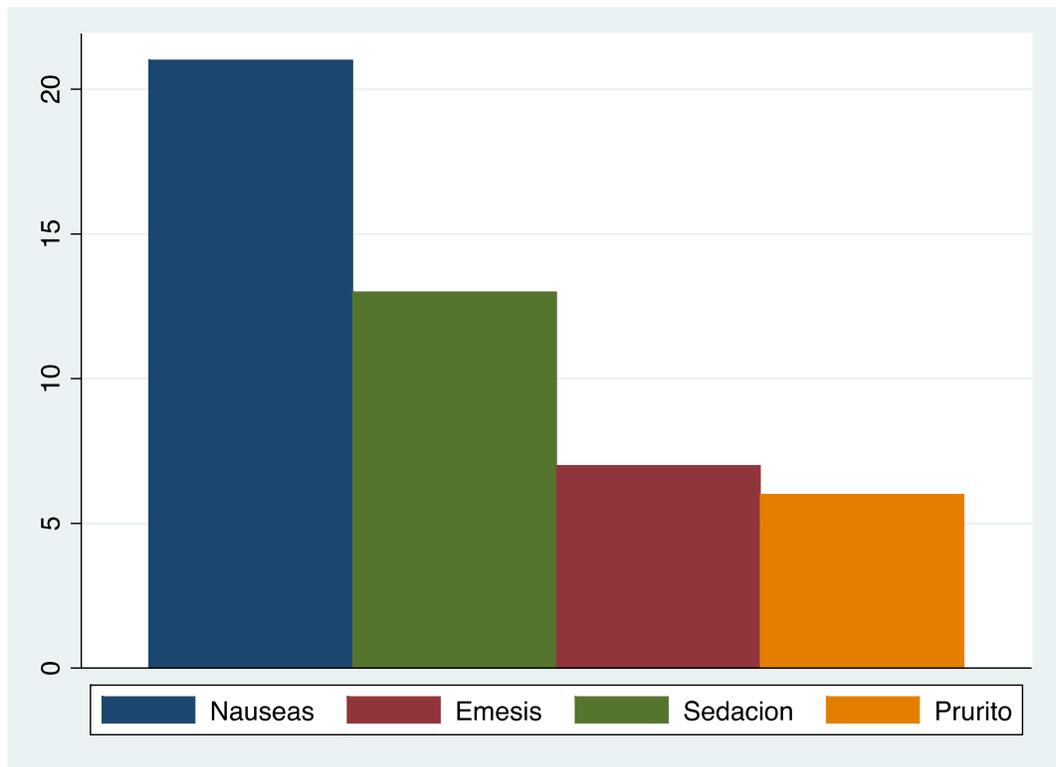
Alrededor de la cuarta parte (26.52%) de los pacientes presentaron algún efecto adverso estudiado (Figura 12); siendo las náuseas el más frecuente con un 16%, seguido de la sedación con un 10% y la emesis y el prurito con alrededor de un 5%. (Figura 13). Referente a la intensidad de estos, medido en una escala de 0 a 10, encontramos que la mayoría de las náuseas y la totalidad del prurito fueron leves (menores o iguales a 3) (Tabla 5).

Figura 12 *Frecuencia de ocurrencia de efectos adversos*



Fuente: los autores

Figura 13 *Frecuencia de presentación de efectos adversos*



Fuente: los autores

Tabla 5 Descripción de los efectos adversos.

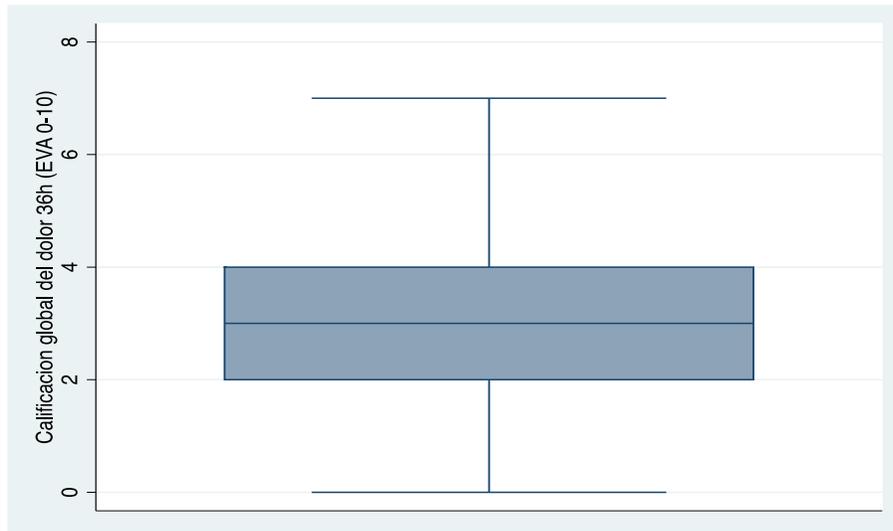
Variables		General n = 132 (100)
Efecto Adverso [†]		35 (26.52)
Nauseas [†]		21 (15.91)
Nauseas (Cuantitativo 0-10) [‡]		0 (0-0)
	Ausente (0)	111 (84.09)
Nauseas (Cualitativo) [†]	Leve (1-3)	19 (14.39)
	Moderado (4-6)	1 (0.76)
	Severo (7-10)	1 (0.76)
Emesis [†]		7 (5.30)
Sedación [†]		13 (9.85)
Sedación (Ramsay) [‡]		2 (2-2)
Prurito [†]		6 (4.55)
Prurito (Cuantitativo 0-10) [‡]		0 (0-0)
	Ausente (0)	126 (95.45)
Prurito (Cualitativo) [†]	Leve (1-3)	6 (4.55)
	Moderado (4-6)	0 (0.0)
	Severo (7-10)	0 (0.0)

[†]Variable cualitativa: n (%), [‡]Variable cuantitativa: M (RIC). n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa, M: mediana, RIC: rango intercuartílico.

Fuente: los autores

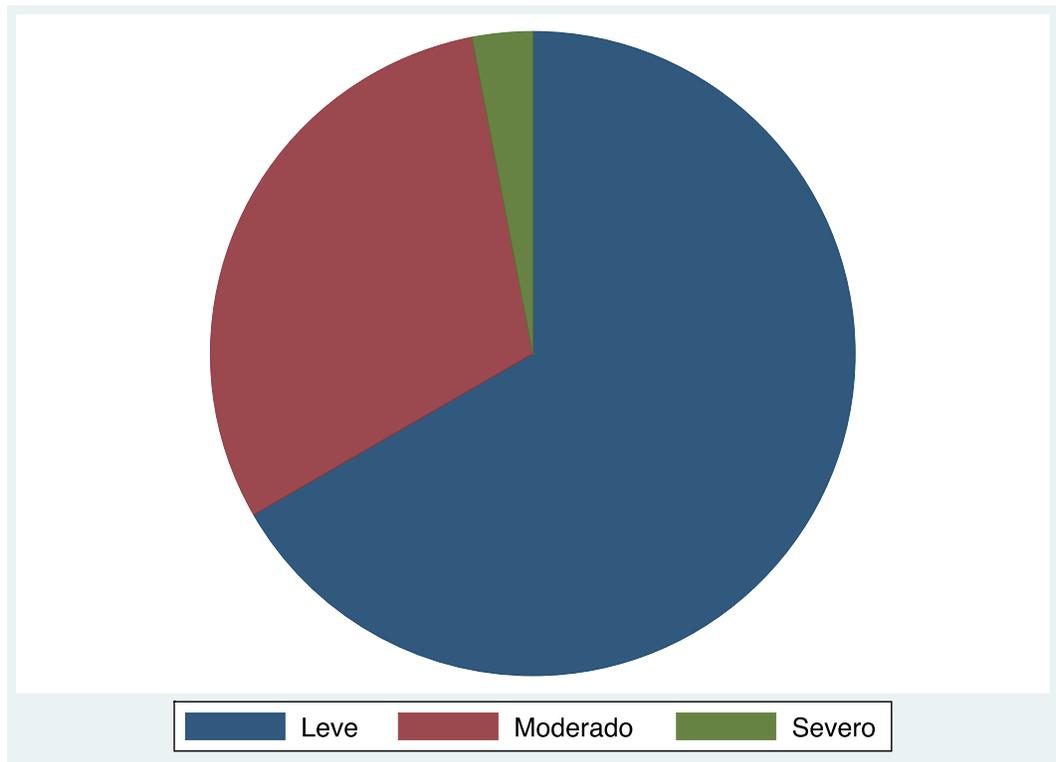
Con relación a los otros desenlaces evaluados, se documentó una mediana en la calificación del dolor de 3 con un RIC de 2 a 4, es decir, solo una cuarta parte de los pacientes presento dolor mayor de 4 (Figura 14); la mayoría (67%) presento dolor leve y tan solo el 3% presento dolor severo (Figura 15). En general, los pacientes refirieron un alto nivel de satisfacción, calificado como superior a 9 sobre 10 por las tres cuartas partes de estos, reportado como muy satisfecho en algo más del 80% y con tan solo 4 casos de insatisfacción (Figura 16), (Tabla 6).

Figura 14 *Distribución de la calificación global del dolor*



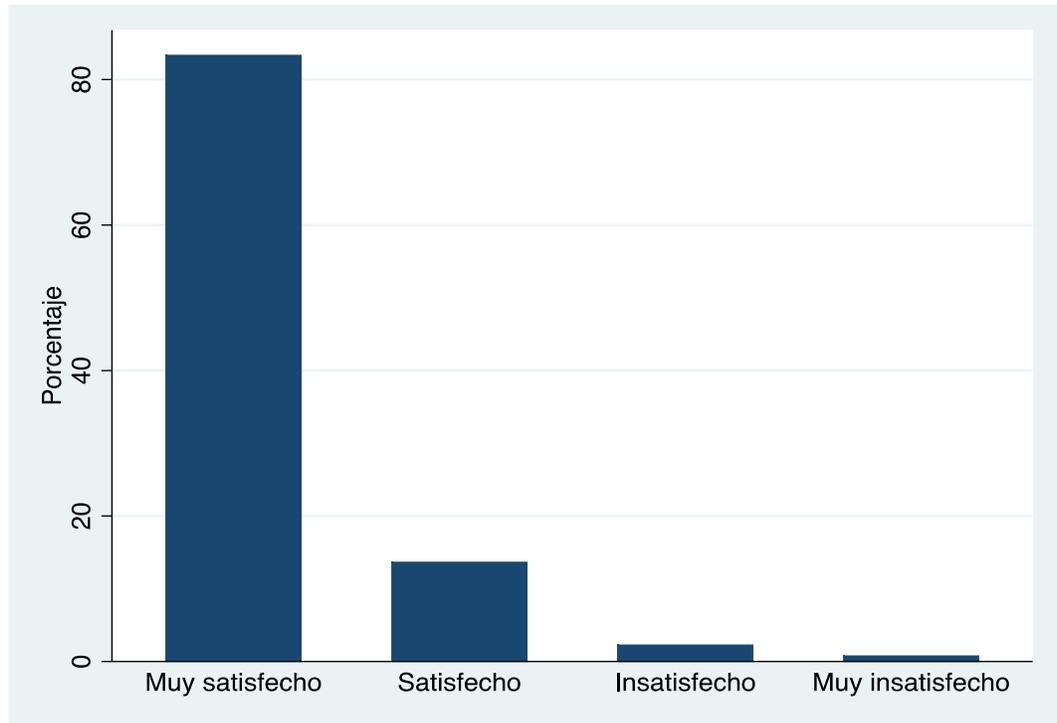
Fuente: los autores

Figura 15 *Agrupación de la calificación global del dolor*



Fuente: los autores

Figura 16 Distribución del grado de satisfacción del paciente



Fuente: los autores

Tabla 6 Descripción de otros desenlaces

Variables		General n = 132 (100)
Dolor (Cuantitativo 0-10) ‡		3 (2-4)
Dolor (Cualitativo) †	Leve (0-3)	88 (66.67)
	Moderado (4-6)	40 (30.30)
	Severo (7-10)	4 (3.03)
Satisfacción (Cuantitativo 0-10) ‡		10 (9-10)
Satisfacción (Cualitativo) †	Muy Insatisfecho (0-2)	1 (0.76)
	Insatisfecho (3-5)	3 (2.27)
	Satisfecho (6-8)	18 (13.64)
	Muy Satisfecho (9-10)	110 (83.33)

† Variable cualitativa: n (%), ‡ Variable cuantitativa: M (RIC). n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa, M: mediana, RIC: rango intercuartílico.

Fuente: los autores

Análisis Bivariado

Analizando los pacientes agrupados según el medicamento opioide usado en el sistema PCA, encontramos tres grupos sin diferencias referentes a edad, sexo ni peso (Tabla 7).

Tabla 7 Análisis de variables sociodemográficas

Variables	Hidromorfona n = 45 (34.09)	Morfina n = 43 (32.58)	Oxicodona n = 44 (33.33)	p*
Edad (Años) [‡]	71 (60-79)	70 (62-76)	67 (59-73)	0.175
Sexo [†]	Masculino	15 (34.88)	10 (22.73)	0.342
	Femenino	28 (65.12)	34 (77.27)	
Peso (Kg) [‡]	69 (61-77)	66 (62-78)	64 (58-73)	0.152

†Variable cualitativa: n (%), ‡Variable cuantitativa: M (RIC), *Significancia estadística (p<0.05).
n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa, M: mediana, RIC: rango intercuartílico.

Fuente: los autores

Tampoco se encontraron diferencias en el tiempo quirúrgico, ni en la cantidad del opioide usado en el intraoperatorio, pero si en el tipo de opioide, siendo mas frecuente el uso de morfina intraoperatoria en el grupo de PCA de morfina. La cantidad en miligramos equivalente de morfina del consumo del sistema PCA en las primeras 36 horas tampoco presento diferencias estadísticamente significativas, siendo ligeramente menor en el grupo de morfina y mayor en el de hidromorfona (Tabla 8).

Tabla 8 *Análisis del uso de medicamentos opioides perioperatorios*

Variables		Hidromorfona n = 45 (34.09)	Morfina n = 43 (32.58)	Oxicodona n = 44 (33.33)	p*
Duración Cirugía (Min) ‡		170 (140-185)	165 (130-180)	180 (153-203)	0.164
Opioide IO†	Hidromorfona	40 (88.89)	28 (65.12)	33 (75.00)	0.008
	Morfina	0 (0.0)	9 (20.93)	2 (4.55)	
	Oxicodona	3 (6.67)	5 (11.63)	8 (18.18)	
	Fentanil	2 (4.44)	1 (2.33)	1 (2.27)	
Cantidad Opioide IO (Mg Morfina) ‡		5 (5-6)	5 (5-6)	5 (5-7)	0.945
Opioide PCA†	Hidromorfona	45 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.000
	Morfina	0 (0.0)	43 (100)	0 (0.0)	
	Oxicodona	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (100)	
Cantidad Opioide PCA 36h (Mg Morfina) ‡		8 (3-13)	5.5 (2-11.5)	6.9 (3-15.6)	0.365
Rangos De Consumo†	Bajo (0-5 Mg)	18 (40.00)	21 (48.84)	17 (38.64)	0.875
	Intermedio (5,1-10 Mg)	11 (24.44)	10 (23.26)	12 (27.27)	
	Alto (> 10 Mg)	16 (35.56)	12 (27.91)	15 (34.09)	

†Variable cualitativa: n (%), ‡Variable cuantitativa: M (RIC), *Significancia estadística (p<0.05).
n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa, M: mediana, RIC: rango intercuartílico.

IO: Intraoperatorio. PCA: Analgesia controlada por el paciente.

Fuente: los autores

El uso de antiemético fue también similar en los tres grupos, pero el uso de benzodiazepinas fue significativamente mayor en el grupo de hidromorfona y el uso de fibra fue significativamente menor en el grupo de oxicodona (Tabla 9). De esta manera se encontraron tres grupos adecuadamente balanceados en las variables de interés; con una mínima probabilidad de interacción o confusión con los desenlaces del estudio.

Tabla 9 *Análisis del uso de medicamentos coadyuvantes*

Variables	Hidromorfona n = 45 (34.09)	Morfina n = 43 (32.58)	Oxicodona n = 44 (33.33)	p*
Antiemético [†]	16 (35.56)	21 (48.84)	15 (34.09)	0.301
Benzodiazepina [‡]	5 (11.11)	0 (0.00)	1 (2.27)	0.047
Fibra [‡]	18 (40.00)	21 (48.84)	10 (22.73)	0.036

[†]Variable cualitativa: n (%), [‡]Variable cuantitativa: M (RIC), *Significancia estadística (p<0.05).
n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa, M: mediana, RIC: rango intercuartílico.

Fuente: los autores

Se documentó que los efectos adversos fueron ligeramente más frecuentes en el grupo que recibió morfina, con mayor tendencia a la presencia de náuseas y emesis, así como mayor intensidad de éstas y con una ligera tendencia al prurito; con menor proporción de sedación en el grupo de hidromorfona (Tabla 10). Sin embargo, todas estas tendencias no representan ninguna diferencia estadísticamente significativa, por lo que lo correcto sería afirmar que hasta el momento no se encontraron diferencias en la frecuencia ni severidad de los efectos adversos estudiados entre los grupos de tratamiento.

Tabla 10 *Análisis de los efectos adversos*

Variables		Hidromorfona n = 45 (34.09)	Morfina n = 43 (32.58)	Oxicodona n = 44 (33.33)	p*
Efecto Adverso [†]		10 (22.22)	14 (32.56)	11 (25.00)	0.526
Nauseas [†]		5 (11.11)	10 (23.26)	6 (13.64)	0.262
Nauseas (Cuantitativo 0-10) [‡]		0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.584
Nauseas (Cualitativo) [†]	Ausente (0)	40 (88.89)	33 (76.74)	38 (86.36)	0.548
	Leve (1-3)	5 (11.11)	8 (18.60)	6 (13.64)	
	Moderado (4-6)	0 (0.0)	1 (2.33)	0 (0.0)	
	Severo (7-10)	0 (0.0)	1 (2.33)	0 (0.0)	
Emesis [†]		2 (4.44)	3 (6.98)	2 (4.55)	0.797
Sedación [†]		3 (6.67)	5 (11.63)	5 (11.36)	0.715
Sedación (Ramsay) [‡]		2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	0.664
Prurito [†]		1 (2.22)	4 (9.30)	1 (2.27)	0.283
Prurito (Cuantitativo 0-10) [‡]		0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.809
Prurito (Cualitativo) [†]	Ausente (0)	44 (97.78)	39 (90.70)	36 (97.73)	0.283
	Leve (1-3)	1 (2.22)	4 (9.30)	1 (2.27)	
	Moderado (4-6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Severo (7-10)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

[†]Variable cualitativa: n (%), [‡]Variable cuantitativa: M (RIC), *Significancia estadística (p<0.05).
n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa, M: mediana, RIC: rango intercuartílico.

Fuente: los autores

La calificación del dolor y el grado de satisfacción tampoco representan diferencias estadísticamente significativas, pero vale la pena resaltar la tendencia a mejor control del dolor en el grupo de oxicodona y no tan buen control del mismo en el de morfina; presentando dolor moderado en una buena proporción de sus pacientes, no así en los otros dos grupos donde mucho más de la mayoría presentaron dolor leve. En lo referente al grado de satisfacción fue calificado como satisfecho y muy satisfecho en el 100% de los pacientes tratados con hidromorfona y oxicodona; por el contrario, en el grupo de morfina, se

documenta algo menos del 10% de insatisfacción (Tabla 11). Resaltando nuevamente que todas estas diferencias carecen de significancia estadística suficiente.

Tabla 11 *Análisis de otros desenlaces*

Variables		Hidromorfona n = 45 (34.09)	Morfina n = 43 (32.58)	Oxicodona n = 44 (33.33)	<i>p</i> *
Dolor (Cuantitativo 0-10) ‡		3 (2-4)	3 (2-5)	2 (0-4)	0.378
Dolor (Cualitativo) †	Leve (0-3)	26 (70.27)	22 (57.89)	25 (67.57)	0.884
	Moderado (4-6)	10 (27.03)	15 (39.47)	11 (29.73)	
	Severo (7-10)	1 (2.70)	1 (2.63)	1 (2.70)	
Satisfacción (Cuantitativo 0-10) ‡		10 (9-10)	10 (9-10)	10 (9-10)	0.940
Satisfacción (Cualitativo) †	Muy Insatisfecho (0-2)	0 (0.0)	1 (2.33)	0 (0.0)	0.177
	Insatisfecho (3-5)	0 (0.0)	3 (6.98)	0 (0.0)	
	Satisfecho (6-8)	5 (11.11)	5 (11.63)	8 (18.18)	
	Muy Satisfecho (9-10)	40 (88.89)	34 (79.07)	36 (81.82)	

†Variable cualitativa: n (%), ‡Variable cuantitativa: M (RIC), *Significancia estadística ($p < 0.05$).
n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa, M: mediana, RIC: rango intercuartílico.

Fuente: los autores

Resumiendo, el grupo de morfina presentó una tendencia mayor a los efectos adversos, con peores calificaciones para el control del dolor y la satisfacción del paciente; sin que representen diferencias estadísticamente significativas.

Discusión

El presente trabajo corresponde a la extensión de un trabajo inicial que contó con una muestra inferior y dada la importancia del mismo y la consideración de los asesores temático, metodológico y estadístico, al no completar la muestra definida inicialmente en el tiempo programado, se extendió este, previa solicitud a los comités de investigaciones y ética de la Universidad y de las instituciones participantes y posterior aprobación de los mismos, lo cual implicó aumento en la muestra y en el tiempo del estudio.

Dentro de los resultados y el análisis inicialmente obtenido, en el estudio primario se contó con 38 pacientes como muestra, encontrando una edad semejante al de estudio final, con predominio del género femenino al ser este el de mayor incidencia en los RTC (2,3,5). Los tiempos quirúrgicos, fueron menores con respecto al tiempo encontrado en el estudio final. No se presentó diferencia en el medicamento opiáceo utilizado más frecuentemente en el intraoperatorio como analgesia transicional con respecto al estudio final, siendo este la hidromorfona. Sin embargo, el consumo de los opiáceos fue menor en 0.4 puntos en el estudio final (dosis estudio preliminar 7 mg-RIC 2.5-12). El medicamento coadyuvante más frecuente fue diferente en el estudio preliminar (fibra, 42,1%), el cual no se relaciona con el efecto adverso más frecuente el cual fue la presencia de náuseas en un 23,6%. La calificación del dolor fue leve en un 63,1%, semejante al del estudio final. No se encontraron diferencias relevantes entre el estudio preliminar y el estudio final en las frecuencias del género, edad o peso, y la hidromorfona, morfina y oxicodona, el tiempo quirúrgico, tipo de opiáceo y concentración, rangos de consumo, uso de medicamento coadyuvante, efectos adversos, calificación del dolor y satisfacción del paciente. La

satisfacción fue calificada como satisfactoria o muy satisfactoria en un 97.3%, lo cual concuerda con el estudio de Hong et al, quienes no encontraron diferencias significativas en la presentación de efectos secundarios, así como un alto grado de satisfacción (22*)

En el estudio final, la muestra fue de 132 individuos con una edad mediana de 69 años (RIC 60-76). Cifras fueron superiores a las de un estudio comparativo semejante, en el que se utilizó PCA con bupivacaína e hidromorfona en el que la media de la edad fue de 63.7 ± 8.5 y 64.8 ± 7.1 respectivamente (1). Otro estudio en el que se utilizó metadona y morfina registró una media de 50.5 ± 17.6 años y 50.6 ± 14.6 años respectivamente (2). Un estudio doble ciego en el que se empleó ropivacaína 0.3% y morfina, presentó una edad media de 58 ± 9 años (3). En un estudio diferente en el que se comparó la efectividad de la morfina versus morfina y oxicodona presentó una media de 58.8 ± 16.1 y 63.5 ± 9.3 (4). En un estudio que comprendió 7674 casos, se encontró una edad media de 65.1 ± 12.1 años (5). En este sentido, la edad en la muestra de nuestro estudio difiere notoriamente de la edad encontrada en algunas investigaciones relacionadas, dependiendo esto del promedio de la edad en la que los pacientes generalmente requieren del RTC en nuestro país.

El género femenino predominó con un 68.9%, lo cual coincide con estudios relacionados, en los que es mayor la incidencia en las mujeres entre un 54% y un 60,2% (2,3,5), por diversas causas que obligan a ser más frecuentes las casuas en las mujeres que conducen a un RTC.

El tiempo mediano de cirugía fue de 170 minutos (RIC 137-193). Al respecto en el estudio de Aguirre et al, se presentó una media en el tiempo de 90 ± 8 y 95 ± 10 en RTC

mínimamente invasiva en dos grupos en los que utilizaron ropivacaína 0.3% y morfina (3), tiempo que representa una reducción casi del 50% esperable para este tipo de procedimiento. Una revisión sistemática, reporta tiempos quirúrgicos entre 55 y 140 minutos dependientes del abordaje y de la técnica (6). Al respecto en el presente estudio se encontró un tiempo superior a los mencionados en los estudios relacionados, probablemente condicionado por las características de cada reemplazo y por eventos circunstanciales en cada procedimiento con respecto a la edad, al abordaje y la técnica.

El medicamento opioide utilizado más frecuentemente en el intraoperatorio como analgesia transicional fue la hidromorfona con un 77%, seguida de la oxicodona y la morfina. En los estudios relacionados no se encontró referenciada la distribución del uso de opiáceos en el periodo intraoperatorio.

El consumo de los opiáceos en la PCA fue de 6.6 mg (RIC 2.5-13), esperable esto por las características de los individuos y la coadyuvancia en la analgesia. Esta concentración es muy superior a lo referido en un estudio en el que se utilizó morfina en PCA en pacientes con procedimientos diferentes a RTC, en el que se encontró un consumo de 3,08 mg (2). Sin embargo, en los reemplazos articulares es esperable la presencia de dolor de difícil manejo, por lo que la concentración de opiáceo utilizado sea mayor. En este sentido, la media encontrada en el estudio complementario concuerda con lo reportado por Pandazi et al, quienes encontraron el uso promedio de 6 mg de opiáceo por PCA en RTC (7).

El coadyuvante más utilizado fue el antiemético con un 39%, lo cual se relaciona con el uso de opiáceos en la muestra y su efecto emetizante. Sin embargo, el medicamento coadyuvante no se pudo comparar con la literatura, dado que este no se reporta en los estudios relacionados en la búsqueda efectuada.

El efecto adverso mas frecuente en el estudio preliminar fue la presencia de nauseas en un 23.6%. En el estudio complementario fue de un 16%, esperable al aumentar la muestra. Este efecto es frecuentemente reportado, dado que se encontró en el estudio de Neto et al, en el de Barbosa et al, en el que se comparó el uso de metadona y morfina en un 28% y 27% (2), así como en el estudio de Joppich et al en el que se utilizó morfina y morfina+oxicodona en el que encontraron un 37% y 34% de nauseas respectivamente, siendo este síntoma el de mayor incidencia (4), mientras que Liu et al encontraron un 11% de nauseas con Hidromorfona (8). Al respecto, se deduce que la presencia de nauseas depende del tipo de opiáceo utilizado. En este sentido vale mencionar que dos pacientes presentaron tanto nauseas como emesis dado que contaban con antecedente de eventos similares en intervenciones previas, lo cual estaría clínicamente relacionado con una predisposición individual.

Con respecto a la calificación del dolor, se obtuvo una calificación de 3 (RIC 2-4), siendo leve para el 67%, resultado similar al encontrado por Nero et al, quienes encontraron una percepción de dolor leve en pacientes con metadona siendo mayor la incidencia que los pacientes tratados con morfina (2), así como a lo reportado por Aguirre et al, quienes refirieron mejoría de dolor leve en pacientes en los que se utilizó en un grupo de pacientes ropivacaína 0.3% y morfina por PCA (3), similar al de Liu et al, quienes reportaron una

calificación de 2.5/10 en pacientes con Hidromorfona (8), mientras que en el estudio de Joppich et al, encontraron una calificación de 6.7/11 (4). El uso de opiáceos es muy favorecedor con respecto al manejo del dolor deducible esto a partir de los diferentes estudios.

No se encontraron diferencias significativas en el género, edad o peso, lo cual coincide con lo hallado por Neto et al (2), Aguirre et al (3), mientras que en el estudio de Joppich et al (4), y Bredow et al (5), si la hubo, lo cual depende de las medias o medianas de cada grupo.

Con respecto a la relación entre el género, edad y peso, y la hidromorfona, morfina y oxicodona, no se presentaron diferencias significativas. Lo mismo sucedió entre los rangos de consumo, uso de medicamento coadyuvante, efectos adversos, calificación del dolor y satisfacción del paciente, dada la variación presente y el comportamiento de cada variable expresado en la probabilidad.

Con respecto a la satisfacción, fue calificada como satisfactoria o muy satisfactoria en un 96,9%, lo cual concuerda con el estudio de Hong et al, quienes compararon los efectos secundarios entre la morfina e hidromorfona en pacientes de cirugía ginecológica con PCA, quienes no encontraron diferencias significativas en la presentación de efectos secundarios, así como un alto grado de satisfacción (22*)

Con respecto al tipo y concentración de opiáceo intraoperatorio, y el tipo y concentración de opioide en la PCA, se presentó diferencia estadística significativa, lo cual

permite afirmar que el tipo de fármaco tiene relación con la disminución del dolor y la satisfacción percibida, contrario a lo encontrado por Hong et al, quienes no encontraron diferencias significativas en la eficacia analgésica entre la morfina y la hidrocodona (22*), así como con el estudio de Silvasti et al, quienes compararon la eficacia analgésica de la oxycodona y la morfina con respecto a la eficacia y efectos adversos sin encontrar diferencias estadísticas entre estas en pacientes en cirugía de columna con PCA (20*), pero coincidente con el estudio de Felden et al, quienes encontraron en su metanálisis diferencias significativas en cuanto a la efectividad analgésica, mas no en los efectos adversos entre la morfina y la hidromorfona (19*).

Se menciona que en el presente estudio que no se presenta diferencia significativa en cuanto la presentación de efectos adversos con los medicamentos definidos para el control del dolor, así como con los medicamentos adyuvantes, cuya asociación no afectaron su comparación y por consiguiente tampoco los resultados relacionados con el dolor y satisfacción final. Pero si se encontró diferencia significativa en el tipo de opiáceo utilizado y el desenlace final, expresado en la disminución del dolor, la satisfacción percibida, lo cual favorece la comodidad resultante experimentada por los pacientes en los que se utilizó la PCA, permitiendo esto afirmar que la Morfina, la Hidromorfona y la Oxycodona presentan un rango adecuado de seguridad para el control del dolor, la presentación de efectos adversos, y para el manejo de tales efectos con medicamentos coadyuvantes según la sintomatología presentada, así como también que la hidromorfona presenta diferencias significativas con respecto a la oxycodona y la morfina en el orden mencionado en el grupo evaluado.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, es importante mencionar que dentro de nuestro estudio total el cual conto con una muestra comparativa entre cada grupo, siendo 45 pacientes con uso de PCA de hidromorfona, 43 con morfina y 44 para oxicodona como se ilustra en la tabla 2; finalmente se puede realizar las siguientes asociaciones: el uso de antieméticos esta relacionado con un consumo alto de opiodes, adicional a esto, la presencia de eventos adversos se evidenciaron en aproximadamente una cuarta parte de la muestra recolectada, siendo más común el reporte de náuseas en quienes emplearon morfina; menor uso de fibra en el grupo de oxicodona y menos sedación en el de hidromorfona; estos fueron hallazgos que al aumentar la muestra inicialmente analizada, se han ido marcando como tendencias de efectos adversos, los cuales no muestran una relación estadísticamente significativa, pero que quizás al aumentar aún más la muestra pudieran ser más representativos; por lo tanto se recomendaría continuar haciendo estudios que pudieran aclarar de forma más profunda estos hallazgos. Cabe resaltar, que el grado de satisfacción referido por los pacientes, estuvo en puntuaciones elevadas en la mayoría de los casos, lo que nos hablaría de una adecuada estrategia analgésica.

Conclusiones

Se presenta una adecuada respuesta subjetiva expresada como sensación leve de dolor y un alto grado de satisfacción al manejo de este, mediante el uso de morfina, hidromorfona y oxicodona controlado por PCA en pacientes con reemplazo total de cadera.

El efecto adverso más común fue la presencia de náuseas frente al uso de morfina, hidromorfona y oxicodona controlado por PCA en pacientes con reemplazo total de cadera; el cual no se descarta pudiera estar relacionado con factores individuales en la muestra analizada, dado el escaso número de reportes del mismo.

El uso de la hidromorfona, oxicodona, o morfina, por su parte no presentaron diferencias estadísticamente significativas con el manejo del dolor; sin embargo si se observó una mayor tendencia al uso de hidromorfona para la titulación de los pacientes intraoperatoriamente por el equipo de anestesiólogos, sin que esto resulte directamente relacionado por una mejor respuesta analgésica, o ausencia de efectos adversos en el seguimiento realizado.

No se presentan diferencias significativas en cuanto a los efectos secundarios después de 36 horas de inicio del manejo del dolor mediante morfina, hidromorfona y oxicodona controlado por PCA en pacientes con reemplazo total de cadera.

Con respecto a fármacos coadyuvantes empleados, en general se presentó el uso de antiemético de manera similar en los tres grupos; pero el uso de benzodiazepinas si fue

mayor en el grupo de hidromorfona y el uso de fibra menor en el de oxicodona; lo cual podría correlacionarse con el estrés asociado a intervenciones quirúrgicas, rasgos poblacionales particulares, trastornos de sueño previamente presentes, que no se tuvieron en cuenta de manera individual, pero que si han visto vinculados con edades avanzadas.

Los opiáceos utilizados permitieron establecer un efecto favorable con respecto a la presencia de dolor, efectos adversos, manejo de los efectos adversos y satisfacción percibida, sin poder hablar de efectos superiores de la selección de uno frente a otro en la población directamente estudiada para este tipo de intervención.

Referencias

- (1) Terese T. Horlocker, MD. Pain Management in Total Joint Arthroplasty: A historical Review. Pain Management. Sept 2010. Volume 33. Number 9.
- (2) Oakbrook Terrace, IL. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Pain assessment and management standards – Hospitals Comprehensive accreditation Manual for Hospitals. The oficial Handbook (CAMH).Joint Commission on Accreditation of healthcare organizations, 2001.
- (3) Mona Momeni, Manuela Cruccitti, Patient - Controlled Analgesia in the Management of Postoperative Pain. Department of Anaesthesiology, Univertsity Hospital Stluc, Brussels. Drugs 2006; 66 (18) : 2321-2337.
- (4) Choi PT, Bhandari M, Scott J, Douketis J. Epidural analgesia for pain relief following hip or knee replacement. Cochrane Database Syst. Rev. 2003; (3): CD003071.
- (5) Viscusi ER, Martin G, Hartrick CT, Singla N, Manvelian G; EREM Study Group. Forty-eight hours of postoperative pain relief after total hip arthroplasty with a novel, extended-release epidural morphine formulation. Anesthesiology. 2005; 102(5):1014-1022.
- (6) Viscusi ER, Kopacz D, Hartrick C, Martin G, Manvelian G. Evaluation of a singledose extend-release epidural morphine for pain following hip arthroplasty. Am J Ther. 2006; 13(5):423-431.
- (7) Horlocker TT, Burton AW, Connis RT, et al; American Society of Anesthesiologist Task Force on Neuroaxial Opioids. Practice guiedlines for the prevention, detection, and management of respiratory depression associated with neuroaxial opioid administration. Anesthesiology. 2009; 110(2):218-230.

- (8) Horlocker TT, Wedwl DL, Rowlingson JC, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg. Anesth Pain Med.* 2010; 35(1): 64-101.
- (9) Enneking FK, Chan V, Greger J, Hadzic A, Lang SA, Horlocker TT. Lowerextremity peripheral nerve blockade: essentials of our current understanding. *Reg. Anesth Pain Med.* 2005; 30(1): 4-35.
- (10) Auroy Y, Narchi P, Messiah A, Litt L, Rouvier B, Samii K. Serious complications related to regional anesthesia: results of prospective survey in France. *Anesthesiology.* 1997; 87(3):479-486.
- (11) Ilfeld BM, Ball ST, Gearen PF, et al. Ambulatory continuous posterior lumbar plexus nerve blocks after hip arthroplasty: a dual center, randomized, triple-masked, placebo-controlled trial. *Anesthesiology.* 2008; 109(3): 491-501.
- (12) Stevens RD, Van Gessel E, Flory N, Fournier R, Gamulin Z. Lumbar plexus block reduces pain and blood loss associated with total hip arthroplasty. *Anesthesiology.* 2000; 93(1): 115-121.
- (13) Awad IT, Duggan EM. Posterior lumbar plexus block: anatomy, approaches, and techniques. *Reg. Anesth Pain Med.* 2005; 30(2): 143-149.
- (14) Capdevila X, Coimbra C, Choquet O. Approaches to the lumbar plexus: success, risks, and outcome. *Reg. Anesth Pain Med.* 2005; 30(2):150-162.
- (15) Horlocker TT, Kopp SL, Pagnano Mw, Helb JR. Analgesia for total hip and knee arthroplasty: a multimodal pathway featuring peripheral nerve block. *J Am Acad. Orthop Surg.* 2006; 14(3): 126-135.
- (16) Pagnano Mw, Helb J, Horlocker T. Assuring a painless total hip arthroplasty: a

multimodal approach emphasizing peripheral nerve blocks. *J Arthroplasty*. 2006; 21(4): 80-84.

(17) McNicol Ed, Ferguson MC, Hudcova J. Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane database Syst Rev*. 2015 Jun 2;6:CD003348.

(18) Suzanne E. Rapp, MD, Kelly J. Egan, PhD, Brian K. Ross, PhD, MD, Lorie M. Wild, RN, MN, Gregory W. Terman, MD, PhD, and Joanie M. A Multidimensional Comparasion of Morphine and Hydromorphone Patient-Controlled Anlagesia. *Anesth Analg* 1996;82:1043-8.

(19) FeldenF, Walter C, Harder S, Treede R, Kayser H, Drover D, Geisslinger G, and Lotsch J. Comparative clinical effects of hydromorphone and morphine: a metaanalysis. *British Journal of Anaesthesia* 107 (3): 319-28 (2011).

(20) Silvasti M, Rosenberg P, Seppala T, Svartling N, and Pitkanen M. Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and morphine in postoperative intravenous patientcontrolled analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 576-580.

(21) R. D. Miller, MD, L. Eriksson, MD, Phd, L. Fleisher, MD, J. Wiener-Kronish, MD, W. Young, MD. *Miller Anesthesia, SeptimaEdicion. Cap. 17 Farmacologia de opioides. Pag 535.*

(22) Daewha Hong, MS, P. Flood, MD, G. Diaz. The Side Effects of Morphine and Hydromorphone Patient-controlled Analgesia. *Anesthesia & Analgesia. Vol. 107, No 4, October 2008.*

(23) Tang R, Evans H, Chaput A, Kim C. Multimodal analgesia for hip arthroplasty. *Orthop Clin North Am*. 2009; 40(3):377-387.

(24) McNicol E. Opioid side effects. In: *Pain: Clin Updates. Seattle, WA: ; XV.*

- (25) Chang AK, Bijur PE, Meyer RH, Kenny MK, Solorzano C, Gallagher EJ. Safety and efficacy of hydromorphone as an analgesic alternative to morphine in acute pain: a randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 2006; 48: 164-72.
- (26) Wirz S, Wartenberg HC, Nadstawek J. Less nausea, emesis, and constipation comparing hydromorphone and morphine? A prospective open-labeled investigation on cancer pain. *Support care cancer* 2008; 16: 999-1009.
- (27) Rapp SE, Egan KJ, Ross BK, Wild LM, Terman GW, Ching JM. multidimensional comparasion of morphine and hydromorphone patiente-controlled analgesia. *Anesth Analg* 1996; 82: 1043-8.
- (28) Clarke H, Page G. M, McCartney C. J. L, Huang A, Stratford P, Andrion J, Kennedy D, Awad I. T, Gollish J, Kay J, Katz J. Pregablain reduces postoperative opioid consumption and pain for 1 week after hospital discharge, but does not affect function at 6 weeks or 3 months after total hip arthroplasty. *British Journal of Anaesthesia*, 115 (6): 904-11 (2015).
- (29) Inacio C. S, Pratt N. L, Roughead E. E, Paxton E. W, Graves S. E. Opioid use after total hip arthroplasty surgery is associated with revision surgery. *BMC Musculoskeletal disorders* (2016) 17:122.
- (30) Patanwala A. E, Duby J, Waters D, Erstad B, L. Opioid conversion in acutecare. *Pain Management. The Annals of Pharmacotherapy* 2007 february, volumen 41.
- (31) Dunbar P, J, Chapman R, Buckley P, Garvin J, R. Clinical analgesic equivalence for morphine and hydromorphone with prolonged PCA. *Pain*, 68 (1996) 265-270
- (32) Benyamin R, Trescot A. M, datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N,

Glaser S. Opioid Complications and Side Effects. *Pain Physician* 2008; 11:S105-S120.

(33) Jules-Elysee KM, Goon AK, Westrich GH, Padgett DE, Mayman DJ, Ranawat AS, Ranawat CS, Lin Y, Kahn RL, Bhagat DD, Goytizolo EA, Ma Y, Reid SC, Curren J, YaDeau JT. Patient-controlled epidural analgesia or multimodal pain regimen with periarticular injection after total hip arthroplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Bone Joint Surg Am.* 2015 May 20;97(10):789-98. doi: 10.2106/JBJS.N.00698.

(34) Neto JO, Machado MD, de Almeida Correa M, Scomarim HA, Posso IP, Ashmawi HA. Methadone patient-controlled analgesia for postoperative pain: a randomized, controlled, double-blind study. *J Anesth.* 2014 Aug;28(4):505-10. doi: 10.1007/s00540-013-1785-3. Epub 2014 Jan 21.

(35) Aguirre J, Baulig B, Dora C, Ekatodramis G, Votta-Velis G, Ruland P, Borgeat A. Continuous epicapsular ropivacaine 0.3% infusion after minimally invasive hip arthroplasty: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study comparing continuous wound infusion with morphine patient-controlled analgesia. *Anesth Analg.* 2012 Feb;114(2):456-61. doi: 10.1213/ANE.0b013e318239dc64. Epub 2011 Nov 10.

(36) Joppich R, Richards P, Kelen R, Stern W, Zarghooni K, Otto C, Böhmer A, Petzke F, Treptau T, Lefering R, Bähris H, Neugebauer E. Analgesic efficacy and tolerability of intravenous morphine versus combined intravenous morphine and oxycodone in a 2-center, randomized, double-blind, pilot trial of patients with moderate to severe pain after total hip replacement. *Clin Ther.* 2012 Aug;34(8):1751-60. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.06.023. Epub 2012 Jul 12.

- (37) Bredow J, Boese CK, Flörkemeier T, Hellmich M, Eysel P, Windhagen H, Oppermann J, von Lewinski G, Budde S. Factors affecting operative time in primary total hip arthroplasty: A retrospective single hospital cohort study of 7674 cases. *Technol Health Care*. 2018;26(5):857-866. doi: 10.3233/THC-171015.
- (38) Meermans G, Konan S, Das R, Volpin A, Haddad FS. The direct anterior approach in total hip arthroplasty: a systematic review of the literature. *Bone Joint J*. 2017 Jun;99-B(6):732-740. doi: 10.1302/0301-620X.99B6.38053.
- (39) Pandazi A, Kanellopoulos I, Kalimeris K, Batistaki C, Nikolakopoulos N, Matsota P, Babis GC, Kostopanagiotou G. Periarticular infiltration for pain relief after total hip arthroplasty: a comparison with epidural and PCA analgesia. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2013 Nov;133(11):1607-12. doi: 10.1007/s00402-013-1849-8. Epub 2013 Sep 14.
- (40) Liu SS, Bae JJ, Bieltz M, Wukovits B, Ma Y. A prospective survey of patient-controlled epidural analgesia with bupivacaine and clonidine after total hip replacement: a pre- and postchange comparison with bupivacaine and hydromorphone in 1,000 patients. *Anesth Analg*. 2011 Nov;113(5):1213-7. doi: 10.1213/ANE.0b013e318228fc8b. Epub 2011 Aug 4.

Anexos

Anexo 1 *Cálculo de tamaño de muestra*

Calculadora de Tamaño muestral GRANMO

Versión 7.12 Abril 2012

Proporciones : Observada respecto a una de referencia

07/06/2016 15:47:23 Observada respecto a una de referencia (Proporciones)

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, se precisan **40** sujetos para detectar una diferencia igual o superior a 0.2 unidades. Se asume que la proporción en el grupo de referencia es del 0.8. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%

Desarrollado por: Jaume Marrugat
Mantenido por: Joan Vila
Adaptación web: Antaviana

Los autores no se hacen responsables de las consecuencias de su uso.

Program of Research in Inflammatory and Cardiovascular Disorders

Institut Municipal d'Investigació Mèdica,
Barcelona, Spain



Anexo 2 *Instrumento de recolección de datos*

Código del paciente:	Fecha:	Hab:
Edad		
Sexo		
Peso		
Duración de cirugía.		
Tipo de opioide en PCA		
Cantidad opioide intraoperatorio y tipo		
Cantidad de Opioide usado en la "PCA"		
Nauseas		
Emesis		
Sedación		
Prurito		
Satisfacción del paciente.		
Dolor.		
Equivalencia a Mg. de Morfina.		