



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE GERIATRÍA

**“METAMIZOL VERSUS PARACETAMOL EN DOLOR POSTOPERATORIO EN
EL ADULTO MAYOR, ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO”**

PRESENTA:

DR. SERGIO ARMANDO PALACIOS LEE

DIRECTOR CLÍNICO

DR. MARCO VINICIO GONZÁLEZ RUBIO

MÉDICO ADJUNTO DE GERIATRÍA EN EL HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO
MORONES PRIETO

JEFE DE LA DIVISIÓN DE PARAMÉDICOS
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA Y GERIATRÍA
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

DIRECTOR METODOLÓGICO

DR. DAVID ALEJANDRO HERRERA VAN OOSTDAM

MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA Y REUMATOLOGÍA
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN

TÍTULO DE TESIS
**METAMIZOL VERSUS PARACETAMOL EN DOLOR POSTOPERATORIO EN
EL ADULTO MAYOR, ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO**

PRESENTA
SERGIO ARMANDO PALACIOS LEE

Firmas

<p>DIRECTOR</p> <p>Dr. Marco Vinicio González Rubio Médico Adjunto de Geriatria en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto. Jefe de la División de paramédicos Médico especialista en Medicina Interna y Geriatria Maestría en Ciencias en Investigación Clínica</p>	
<p>CO – DIRECTOR</p> <p>Dr. David Alejandro Herrera van Oostdam Médico Especialista en Medicina Interna y Reumatología del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto Maestría en Ciencias en Investigación</p>	
<p>ASESOR</p> <p>QFB. Francisco Javier Arriaga García Jefe del Servicio de Farmacovigilancia del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto</p>	

Sinodales	
<p>Dr. Gonzalo Ramón González González. Médico especialista en Medicina Interna y Geriátrica del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto</p>	
<p>Dr. Juan Manuel Shiguetomi Medina Medico con especialidad en Ortopedia Pediátrica Doctor en ciencias en investigación clínica</p>	
<p>Dr. Antonio Gordillo Moscoso Médico especialista en Medicina Interna y Cardiología Maestría en Ciencias en Investigación Clínica Doctorado en Farmacología</p>	
<p>M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina</p>	<p>Dr. Gonzalo Ramón González González Profesor Titular de la Especialidad en Geriátrica</p>



RESUMEN

Los pacientes que son sometidos a artroplastia llegan experimentar dolor durante el periodo postoperatorio que va de moderado a intenso, por lo que la combinación de opioides con otros analgésicos como paracetamol y metamizol han demostrado mayor efectividad para el control del dolor y a su vez la reducción de los efectos secundarios asociados a los opioides.

El objetivo del estudio fue identificar la eficacia del uso de metamizol sódico en comparación con paracetamol sódico en el manejo del dolor postoperatorio en los individuos que fueron sometidos a cirugía de artroplastia de rodilla o cadera.

Estudio clínico controlado piloto con aleatorización 1:1, realizado en individuos mayores de 60 años o con edad menor y presencia de más de 3 síndromes geriátricos que fueron sometidos a artroplastia de cadera o rodilla, en el servicio de Traumatología y Ortopedia del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, durante el periodo de agosto 2019 a diciembre del 2019.

Un total de 46 pacientes con edad media en el grupo de metamizol de 65.2 años ($DE \pm 12.5$), las mujeres representaron el 65.2%; y la edad media para el grupo de paracetamol fue de 66.2 años ($DE \pm 13.2$), las mujeres representaron el 56.5%. Se comparó la intensidad del dolor entre ambos grupos, iniciando las mediciones en el postoperatorio inmediato y fueron revaloradas cada 8 horas con un seguimiento de 48 horas, obteniendo un total de 7 mediciones por cada individuo, sin diferencia estadísticamente significativa. Para reacciones adversas asociadas a los medicamentos no hubo diferencia estadísticamente significativa. El número de individuos que requirieron rescate de opioides fue del 43% para el grupo de metamizol y 40.9% para el grupo de paracetamol.

Este estudio Piloto se identificó la no inferioridad y seguridad del metamizol sódico para el manejo del dolor postoperatorio en el adulto mayor.



DEDICATORIAS

Todo este esfuerzo tiene una especial dedicatoria a mí familia, la cual me apoyó en todos los aspectos para poder alcanzar esta meta, y por el apoyo incondicional. En especial a mis señores padres: José Armando G. Palacios Martínez y Elizabeth Lee Rojo. A mis hermanas, en especial a Sandra M. Palacios González por todas las veces que le hice desvelar para apoyarme con el diseño de algún proyecto / presentación. Y al resto de la familia: abuela, tíos, primos que en todas las ocasiones en las que tuve que acudir a ellos me apoyaron. Martha Cuenca Flores por el apoyo incondicional ofrecido durante este periodo y por siempre impulsarme a seguir mis sueños y alcanzar mis metas.

Especial dedicatoria a uno de mis mentores, el Dr. Francisco Javier López Esqueda†, que, aunque el día de hoy no esté aquí para celebrar y poder leer este documento, le agradezco por sus enseñanzas de vida y académicas. Dr. Gonzalo Ramón González González, excelente profesor y aún mejor persona, gracias por todas las clases, lecciones impartidas y sobre todo por esos consejos de vida. Dr. Marco Vinicio González Rubio, excelente profesor, a pesar de no haber estado con nosotros de manera presencial, fue pieza fundamental en el apoyo para alcanzar nuestras metas, demostrando que siempre existe un camino para poder alcanzarlas, y darnos orientación del complejo mundo del sector salud y su área administrativa.

A todos mis compañeros residentes, en especial a Leonardo Josué Candelario Martínez, quien a lo largo de estos 4 años de especialidad estuvo a mí lado, en las buenas y en las malas, tanto para reír y también para desahogar cuando la frustración era alta. Igualmente están mis compañeras ya ahora geriatras. A la Dra. Jazmín Legarreta Holguín, quién con su dedicación y esfuerzo me enseñó que nada es imposible y todo inicia con un pequeño sueño. Mis compañeros actuales y próximos geriatras: Dr. Oscar Eduardo González Núñez, Dra. Nalleli García Aguirre y Dra. Aileve A. Quiñonez Salgado, donde sólo me queda desearles mucho éxito y



agradecerles el apoyo. Por último, aunque no menos importante, gracias al Dr. Manuel Antonio Hernández González quién en algunos momentos de flaqueza al final de la residencia, me recordó la ilusión que tenía cuando estaba próximo iniciar la etapa en servicio de geriatría y me ayudo a seguir adelante. A la LFT. Sofía Bolaños Gómez, quien con su energía y entusiasmo siempre me apoyó.

A mis grandes amigos de la residencia Dr. Adrián Denis Hernández Viramontes, Dr. Jorge Alberto Vega y Dr. Eduardo Torres Cisneros quienes estuvieron desde el primer día hasta el final, gracias por haberme brindado su apoyo como personas y académico. Espero que nunca pierdan el lado humano que siempre nos caracterizó.



RECONOCIMIENTOS

Un especial reconocimiento para la estudiante de medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Marcela Güemez Pérez, por su apoyo, su excelente desempeño durante todo el proceso de desarrollo y recolección de datos en la tesis. Por el esfuerzo y dedicación puesta día a día pese a su gran número de actividades.

Al igual un especial agradecimiento por el apoyo otorgado para la preparación y entrega de los medicamentos de estudio a los QFB. Luis Miguel Cortés Ramírez y QFB. Francisco Javier Torres de la Rosa.



AGRADECIMIENTOS

Equipo de Ortopedia.

Encabezado por el Dr. Jesús Ramírez y el grupo de residentes que siempre estuvieron con la mejor disposición para apoyarme: Lanuza, Alejandro Morales, Alberto. Murray, Gibran, Carmona, Bautista, Morales, Yoel Mitre, Rizo, Dante Ventura, Miriam, Gerardo, Gabriel, González.

Equipo de Anestesiología.

Encabezado por la Dra. Gabriela Josefina Vidaña Martínez, incluyendo a todos los adscritos que fueron parte fundamental para la continuidad del protocolo durante el periodo perioperatorio. Gracias en especial a todos los residentes que estuvieron apoyándome durante todo el desarrollo.

Equipo de Enfermería.

Al honorable personal de enfermería, que sin el apoyo de todas ellas (os) este estudio no se hubiera podido realizar. Gracias nuevamente ser esas personas que siempre están ahí para los pacientes, con calidez humana y excelente servicio. Enfermera Patricia Guadalupe Salazar Zaragoza, Jefa de enfermería de Cirugía Mujeres; a la Enfermera Leticia Ruiz, Jefa de Cirugía Hombres; y a las jefas de enfermería de fin de semana que con su ayuda me facilitaron la relación con todo el personal para su apoyo.

ÍNDICE

RESUMEN.....	I
DEDICATORIAS	II
RECONOCIMIENTOS.....	IV
AGRADECIMIENTOS.....	V
ANTECEDENTES	2
JUSTIFICACIÓN	9
HIPÓTESIS	11
OBJETIVOS	11
SUJETOS Y MÉTODOS.....	12
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	19
ÉTICA	20
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	28
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN	32
CONCLUSIONES	35
ANEXO	35
ANEXO 1. Hoja de recolección de datos.....	36
ANEXO 2. Preparación de Medicamentos:.....	37
ANEXO 3. Muestreo.....	39
ANEXO 5. Carta de aprobación de comité de Ética.....	53
ANEXO 6. Carta de aprobación de comité de Investigación.....	54
ANEXO 7. Instrumento de medición del dolor.....	55

BIBLIOGRAFÍA 56

ÍNDICE DE CUADROS

Tabla 1. Tabla de Variables.....	13
Tabla 2. Características sociodemográficas.....	23
Tabla 3. Uso de Rescate de opioides durante el período postoperatorio.	25
Tabla 4. Laboratorios de control a las 48 horas.	26
Tabla 5. Complicaciones Postoperatorias.	26
Tabla 6. Complicaciones quirúrgicas.....	27

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Carga total de dolor postoperatorio.....	24
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

AINE: Antiinflamatorios No Esteroideo

AM: Adulto Mayor

AUC: Area bajo la curva

CA: Coxartrosis

COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

CONBIOETICA: Comisión Nacional de Bioética

COX: Ciclooxygenasa

CTD: Carga total de dolor postoperatorio

DE: Desviación Estándar

ENSA II: Encuesta Nacional de Salud II

EVA: Escala Visual Análoga

GA: Gonartrosis

GDS: Global Demencia Scale

ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicio Social de los Trabajadores del Estado

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

NHANES III: National Health and Nutrition Examination: Survey III

NOM: Normas Oficiales Mexicanas

OA: Osteoartritis

OMS: Organización Mundial de la Salud

QFB: Químico Farmacobiólogo

RAM: Reacción Adversa Medicamentosa

RIQ: Rango Intercuartil

SLP: San Luis Potosí

WMA: World Medical Association

ANTECEDENTES

Dolor postoperatorio.

El dolor que presentan los pacientes que son sometidos a este tipo de cirugías (artroplastia de rodilla y/o cadera) se ha descrito como un dolor de intensidad moderada a grave.¹

La importancia del adecuado manejo del dolor postoperatorio en este tipo de paciente es disminuir el riesgo de presentar alguna morbilidad postoperatoria.² El uso de opioides para el manejo del dolor postoperatorio, de cirugía de artroplastia de rodilla y de cadera, se encuentra ampliamente descrito, siendo en muchas de las guías parte fundamental para el manejo de éste. De igual manera son conocidos los efectos adversos que se presentan con el uso de opioides y también, es de suma importancia, identificar que los efectos secundarios son dosis dependientes. Las Guías de Práctica Clínica recomiendan la utilización de estos en combinación con paracetamol³, metamizol u otros AINE.⁴

El metamizol fue estigmatizado en 1986 por la presencia de agranulocitosis⁵, en donde fue referido como “riesgo inaceptable” por lo que su uso se discontinuó en algunos países (Suecia, Japón, Estados Unidos de Norteamérica y Australia), pero en otros países como México sigue siendo un medicamento de uso común al igual que en Alemania, Brasil e India.⁶ Existen múltiples estudios en los cuales se demuestra que el riesgo de agranulocitosis se encuentra presente en 0.5 a 4 / 1'000,000 de habitantes por año,⁷ incluso este riesgo es equiparable con el riesgo que presenta diclofenaco e ibuprofeno.^{8 9 10} Otro de los efectos adversos que se reportan es la presencia de hipotensión sistólica en los cuales en el estudio Luis E. Chaparro, et al.; solo se reportó en un 10-12% de los pacientes y estos se encontraban en relación con la dosis aplicada ya que fue un comparativo de 15 mg.kg vs 40 mg.kg.

El uso de metamizol como analgésico postoperatorio es ampliamente utilizado en el manejo del dolor. El estudio de este medicamento es amplio, existen dosis de

equipotentes que se comparan el manejo analgésico con opioides.¹¹ Existen estudios cara-a-cara de metamizol contra paracetamol en donde se demostró superioridad¹² o equivalencia^{13 14 15} de metamizol para el manejo del dolor postoperatorio.

Existe una correlación importante entre el requerimiento de opioides en el postoperatorio ya que con el adecuado uso de metamizol y/o paracetamol se logra una reducción en los requerimientos de opioides en 40-50%.¹⁶ Al presentar un menor requerimiento de opioide se puede disminuir los efectos adversos más frecuentes que se presentan a nivel gastrointestinal, sistema nervioso central.¹⁷ Por lo cual al disminuir los efectos secundarios de los opioides y optimizar el manejo analgésico impacta en la disminución de morbilidades asociadas al periodo postoperatorio y por lo tanto una menor estancia hospitalaria.

Osteoartrosis

Este grupo de enfermedades articulares corresponden a un grupo denominado osteoartrosis (OA) en los cuales se incluye gonartrosis y coxartrosis. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la OA como una enfermedad degenerativa de la articulación, que afecta principalmente al cartílago. Esta se encuentra relacionada con la edad. Los sitios de afección más frecuentemente son rodilla, cadera, falange y región lumbar baja ya que estas articulaciones son sometidas a una mayor sobrecarga/estrés a lo largo de la vida.

La OMS identifica a la OA como una de las 10 enfermedades que producen mayor incapacidad en países desarrollados. La agricultura (actividad muy frecuente en nuestro país) realizada durante un periodo de 1-9 años incrementa el riesgo de desarrollar osteoartritis hasta 4.5 veces; en caso de haberse realizado por más de 10 años el riesgo aumenta hasta 9.3 veces.

A nivel mundial se estima que la población mayor de 60 años presenta una prevalencia del 18% en mujeres y 9.6% en hombres; de los cuales el 80% de estos

presenta algún grado de limitación para la movilización y hasta el 25% tendrá limitaciones para realizar actividades avanzadas de la vida diaria.¹⁸

En un estudio realizado por Oliveira, et al; al realizar ajuste para edad y sexo se encontró una prevalencia de OA en rodilla, mano y/o cadera de 100/100,000 habitantes por año.¹⁹ Murphy, et al; realizó el cálculo para estimar el riesgo de desarrollo de OA de rodilla sintomática y se identificó que los hombres presentaron riesgo de 40% y mujeres de 47%²⁰ al igual se identificó que los paciente que presentan IMC \geq 30 tienen mayor riesgo de desarrollo de gonartrosis hasta del 60%.

En México desde 1990 se reconoció a la OA como una de los principales causas de morbilidad en personas >60 años viéndose reflejado en la Encuesta Nacional de Salud II (ENSA II) de 1998 en la que se incluyeron a 4 628 personas mayores de 60 años, lográndose identificar a la OA como la segunda causa de morbilidad y representada el 14% (651) de la población > 60 años.^{21,22} Estudios actuales reportan una prevalencia aproximadamente del 10.5% con mayor predisposición en el sexo femenino sobre el masculino 11.7% vs 8.71% respectivamente. La prevalencia de OA presento variaciones según la región, Chihuahua 20.5%, Nuevo León 16.3%, Ciudad de México 12.8%.²³ El estudio realizado por De Pavía Mota E. et al; en 2005 se demostró que el 15% de las consultas realizadas por el servicio de Ortopedia son en relación con OA de las cuales el 73% correspondieron a mujeres y el 27% hombres.²⁴

Actualmente el subcomité de OA del “American Collage of Rheumatology Diagnosis” define esta enfermedad como un grupo de condiciones heterogéneas que producen signos y síntomas articulares que se asocian con alteraciones en la integridad del cartílago y las alteraciones subcondrales del hueso articular. La OA es considerada la artropatía más prevalente a nivel mundial e incapacitante.^{25,26} Hasta el momento se desconoce la etiología de estas alteraciones, actualmente se identifica como una enfermedad multifactorial, en la cual se toma en cuenta la predisposición genética y la exposición a factores de estrés para el desarrollo de esta. Esta información no

es precisa ya que se tomó de resultados de múltiples estudios de diferentes poblaciones por lo cual aún se encuentra en debate el origen de esta.²⁷

El impacto socioeconómico que presenta la OA a nivel mundial es tan importante que llegan a ser 30 veces mayor que AR.^{7, 17,28} En Reino Unido entre 1999 y 2000 se estimó que las pérdidas en días laborales fueron el equivalente a 36 millones de días, esto al convertirlo a ingresos represento una perdida £3.2 miles de millones de libras esterlinas lo que representa cerca del 1% del producto interno bruto.²⁹ En Estados Unidos de Norteamérica en 2003 se estimó que el costo secundario a enfermedades reumatológicas especialmente artritis fue de 128 miles de millones de dólares.³⁰ En Canadá el costo de empleos y pago por lesiones de pacientes con OA de cadera u OA de rodilla fue de 11,800 dólares por paciente por año.³¹

En México la atención de pacientes con diagnóstico de OA se encuentra en los primeros 4 lugares en menores de 60 años y en los mayores de 60 años se encuentra en los primeros 3 lugares, incluso llegando a colocar en la primera posición.³²

Una vez explicado el impacto que representa la OA; es importante denotar que el síntoma principal por el cual el paciente acude a revisión es dolor. Siendo de inicio referido como “dolor” que aparece al realizar caminatas intensas y que “mejora” o “desaparece” con el reposo. Sin embargo, una vez establecida la enfermedad las

manifestaciones clínicas suelen variar caracterizándose por dolor al inicio de la marcha, el cual de manera progresiva disminuye con la actividad referido por los pacientes “que se calienta la articulación”. Una vez establecido el dolor este suele acompañarse de rigidez y dificultad para la flexión y extensión de la pierna, llegando a ser más intenso posterior al reposo prolongado; otro de síntoma comúnmente referido es la sensación de “chasquido”.³³

La radiografía es el método más sencillo para determinar la presencia o la ausencia de OA. Siendo de igual manera el seguimiento para la evolución realizándose comparaciones en la cuales se identificará una disminución espacio articulares, presencia de osteofitos y cambios a nivel subcondral de los huesos; la medición de estos cambios se realiza a través de la escala de “Grados de OA de Kellgren and Lawrance”.³⁴

Gonartrosis

Ya mencionado previamente de los tipos de OA, la OA de rodilla o gonartrosis (GA) es la que presenta mayor prevalencia siendo está hasta en un 44.7% de la población quienes llegaran desarrollar esta enfermedad.³⁵

En los Estados Unidos de Norteamérica según el estudio Frammingham el 19.2% de la población ≥ 45 años presentan cambios radiológicos sugerentes de osteoartrosis de rodilla³⁶ en comparación con el 27.8% en el “Johnston County Osteoarthritis Project”³⁷ y en la 3er “National Health and Nutrition Examination Survey” (NHANES III) se reportó que el 37% de la población > 60 años presenta cambios en relación a gonartrosis.²⁸ En 2010 se hizo una estimación de 9.9 millones de adultos afectados.

En el estudio realizado en el *Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado* (ISSSTE) por De Pavía-Mota E, et al; se identificó que el

57.6% de los pacientes referidos con diagnóstico de OA presentaban afección de rodilla. En los cuales el 3.5% requirió de manejo quirúrgico.¹⁵ En el estudio realizado por Macías Hernández S. et al, se incluyeron 204 pacientes con diagnóstico de OA en el cual se identificó que el 25% (52) presentaron GA.³⁸

A nivel local no se cuenta información sobre la prevalencia de dicha patología, solo se cuenta con el antecedente hospitalario que durante el año 2018 se realizaron 2 jornadas de artroplastias a cargo del servicio de Orto geriátrica de las cuales se

realizaron 39 artroplastias de rodilla, 35 (89.7%) fueron mayores de 60 años, de las cuales mujeres 19 (54.28%); es importante tomar en cuenta que estos fueron los pacientes con artroplastia de rodilla.

Coxartrosis

Se tiene estimado que el 25.3% de la población desarrollara OA de cadera o también conocido como Coxartrosis (CA).³⁹

En el estudio Frammingham se reportó que la prevalencia de coxartrosis fue menos frecuente a gonartrosis y osteoartrosis de manos siendo en el estudio "Osteoporotic Fracture" donde se informó que solo el 7% de las mujeres ≥ 65 años presentaron cambios radiológicos en relación con coxartrosis.

En su contraparte el estudio Johnston Country tuvo una prevalencia mayor en el cual se reportó que el 27% de los individuos estudiados ≥ 45 años presentaban cambios en relación con OA.²⁸

En México se realizó el estudio a cargo Macías Hernández S. et al; se incluyeron 204 pacientes con diagnóstico de OA en el cual se identificó que el 26.5% (54) presentaron coxartrosis; Discrepando de los datos obtenidos en otros múltiples estudios donde se identificaba con mayor prevalencia Gonartrosis (GA) que CA.²⁹

Artroplastia de Rodilla y Cadera

La cirugía de artroplastia de rodilla y cadera hoy en día es una de las cirugías electivas más frecuente que se realizan en Europa y Estados Unidos de Norteamérica.⁴⁰ En la actualidad la mortalidad registrada en la cirugía de artroplastia fue del 0.2% y morbilidad en 2.9%.⁴¹ En Alemania durante el periodo 2010-2015 se realizaron 3166 pacientes de los cuales 439 son mayores de 80 años con una media de 84 años.



La incidencia de fractura de cadera en el Reino Unido en 2014 ocurrió 64,102 eventos.⁴²El reemplazo de cadera cada día es más prevalente en 2011 el 10.7% (1698) de los pacientes fracturados fueron sometido a artroplastia de cadera, 2013 a 19.1% (3246), 2015 a 26%.⁴³

La importancia de realizar este procedimiento de manera temprana para evitar, por lo cual se prevé un aumento en los procedimientos durante la siguiente década y con esto aumentando los costos.⁴⁴



JUSTIFICACIÓN

La razón principal para el desarrollo de esta investigación es mejorar la calidad de la atención que se les ofrece a los adultos mayores que son sometidos a artroplastia de cadera y rodilla. Ya que el número de los procedimientos que se realizan van en incremento.

El dolor postoperatorio es uno de los síntomas que a menudo aquejan al paciente que es sometido a un procedimiento quirúrgico en especial a procedimientos tan invasivos y extensos como lo son la artroplastia de cadera y rodilla, donde, ya se ha descrito previamente que la intensidad del dolor puede variar de intensidad entre moderada e intensa. Aquí es donde se fundamenta nuestro estudio, buscar optimizar el uso de los analgésicos con los que contamos hoy en día en el sistema de salud.

Las guías en la actualidad hacen la recomendación del uso de paracetamol en combinación con opioides como el estándar de oro para el control del dolor. De igual manera se recomienda el uso de algunos AINE en combinación con opioides para optimizar el manejo del dolor. El uso de metamizol sódico en la actualidad presenta una tendencia a la disminución su aplicación pese a que en múltiples estudios se ha demostrado su potencia como analgésico y antiinflamatorio. Es por lo que se decidió retomar su uso en combinación con opioides como tramadol para este tipo de procedimientos que son considerados como cirugías mayores y el dolor de dicho procedimiento se considera como moderado-intenso.

Durante el estudio se realizó se investigó la seguridad del uso de este medicamento en el adulto mayor e intentar identificar en caso de presentarse cuáles son las complicaciones más frecuentes. Y con esto poder realizar una recomendación sea a favor del uso de este medicamento o evitar el uso de este en adultos mayores.



Es importante tomar en cuenta el factor económico ya que el costo entre de paracetamol es 10 veces mayor que el metamizol. Es importante denotar que ambos medicamentos se encuentran dentro del cuadro básicos de medicamentos, siendo en ambos casos la presentación intravenosa.

La importancia de optimizar el control del dolor en los pacientes es el disminuir el riesgo de desarrollo de otras morbilidades como lo son el delirium y la limitación para la ambulación que esto favorece la presentación de otras complicaciones como neumonías por broncoaspiración, sangrado, movilización inadecuada de los dispositivos ortopédicos que a su vez incrementan los costos de atención en cada paciente. Otro de los impactos que se tiene con un medicamento que controle de manera eficiente el dolor es la disminución del número de rescates de opioides que requiere cada individuo, y con esto los efectos adversos asociados a los opioides.⁴⁵



HIPÓTESIS

El metamizol sódico no es inferior que paracetamol sódico para el control del dolor postoperatorio en cirugía de artroplastía de cadera o rodilla en el adulto mayor o con edad menor y presencia de más de 3 síndromes geriátricos.

OBJETIVOS

- **Objetivo General**
 - Identificar la no inferioridad de metamizol sódico en comparación de paracetamol en el manejo del dolor postoperatorio de cirugía ortopédica en el adulto mayor o con edad menor y presencia de más de 3 síndromes geriátricos.

- **Objetivos Específicos**
 - Investigar la disminución el número de rescate con opioides y sus complicaciones.
 - Identificar la disminución el dolor en 20 puntos en la escala visual análoga con el uso de metamizol sódico en comparación con paracetamol para manejo del dolor postoperatorio.
 - Identificar la frecuencia de las reacciones adversas medicamentosas.

SUJETOS Y MÉTODOS

Lugar de estudio: Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en el servicio de Cirugía con subdivisión de Traumatología y Ortopedia

Universo de estudio: Adultos mayores de 60 años o con edad menor y presencia de más de 3 síndromes geriátricos, y diagnóstico de coxartrosis, gonartrosis y fractura de cadera que son sometidos a artroplastia.

Diseño del estudio: Ensayo clínico controlado aleatorizado, piloto.

Criterios de selección:

- Inclusión:
 - Edad > 60 años
 - Edad menor de 60 años y presencia de más de 3 síndromes geriátricos.
 - Diagnóstico de coxartrosis, gonartrosis, fractura de cadera.
 - Afiliación activa al Sistema Nacional de Salud de Protección Social en Salud (Seguro Popular).
 - Tasa de filtración glomerular ≥ 40 mL.min Cockcroft Gault.

- Exclusión:
 - Antecedente de alergia a paracetamol, metamizol sódico, Opioides.
 - Tasa de filtración glomerular ≤ 39 mL.min Cockcroft Gault.
 - Enfermedad renal crónica con estadio clínico mayor KDIGO 4A.
 - Toxicomanías.
 - Sangrado de tubo digestivo alto < 1 mes.
 - Úlcera gástrica diagnosticada 6 meses previos.
 - Hemorragia cerebral < 1 año.
 - Hipertensión arterial sistémica de reciente diagnóstico < 1 mes sin control y/o sin tratamiento.

- Deterioro cognitivo moderado.
 - Demencia (GDS ≥ 4).
 - Delirium preoperatorio.
 - Cirrosis hepática.
 - Hepatitis.
 - Diabetes mellitus de larga evolución con complicaciones neuropáticas.
- Eliminación
- Reacción adversa al medicamento grave.
 - Negativa a participar en el protocolo.
 - Automedicación durante su estancia hospitalaria.
 - Paciente que ingrese a terapia intensiva.
 - Paciente que requiera intubación orotraqueal y/o ventilación mecánica asistida.

Tabla 1. Tabla de Variables

Variable Dependiente				
Variable	Definición Operacional	Valores Posibles	Unidades	Tipo de Variable
Dolor	Intensidad del dolor percibida por el paciente durante el postoperatorio (0, 8, 16, 24, 32, 40 y 48 horas).	0-100	Numérica	Cuantitativa Continua
Variable Independiente				
Analgésico Recibido	Medicamento asignado de manera aleatoria a realizar el estudio	Metamizol = 1 Paracetamol = 2	Dicotómica	Cualitativa Nominal

	metamizol / paracetamol.			
Variable Confusoras				
Tipo de Cirugía	Tipo de Procedimiento Quirúrgico realizado.	Artroplastia de Rodilla = 1 Artroplastia de Cadera = 2	Dicotómica	Cuantitativa Nominal
Efecto Adverso Mayor	Presencia de reacción adversa medicamentos a que ponga el riesgo la vida del paciente.	Anafilaxia = 1 Sangrado = 2 Lesión Renal = 3 Perdida edo. de alerta = 4	Numérica	Cuantitativa Nominal
Reacción Adversa Medicamentosa	Presencia de reacción adversa asociada directamente a metamizol o paracetamol.	Sí = 1 No = 2	Numérica	Cuantitativa Nominal
Agranulocitosis	Disminución de la cuenta de leucocitos menor de 1,300 por campo.	Sí = 1 No = 2	Numérica	Cuantitativa Nominal
Trombocitopenia	Disminución del conteo de plaquetas en la biometría hemática menor de 100,000.	Sí = 1 No = 2	Numérica	Cuantitativa Nominal
Lesión Renal Aguda	Disminución del volumen urinario (0.5	Sí = 1 No = 2	Numérica	Cuantitativa Nominal

	mL/kg/h por 6 horas), elevación de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL en las últimas 48 horas o elevación ≥ 1.5 veces la creatinina basal en los últimos 7 días.			
Hepatitis	Elevación de las transaminasas (TGO/AST o TGP/ALT) 3 veces por arriba del límite superior.	Sí = 1 No = 2	Numérica	Cuantitativa Nominal
Hipotensión	Disminución de la tensión arterial media < 60 mmHg.	Sí = 1 No = 2	Numérica	Cuantitativa Nominal
Hepatalgía	Dolor en el área hepática.	Sí = 1 No = 2	Numérica	Cuantitativa Nominal
Alergia	Reacción autoinmune que se caracteriza por la presencia de exantema, angioedema, prurito.	Sí = 1 No = 2	Numérica	Cuantitativa Nominal

Flebitis	Dolor en el sitio de colocación del acceso venoso, secundario a la aplicación de medicamentos.	Sí = 1 No = 2	Numérica	Cuantitativa Nominal
-----------------	--	------------------	----------	-------------------------

Tamaño de la muestra:

Dado que se trata de un estudio piloto se decidió iniciar con un número de 60 individuos los cuales se dividirán en 2 grupos: grupo paracetamol con 30 personas y grupo metamizol con 30 personas.

Método de Aleatorización:

Se realizará aleatorización simple (1:1) utilizando el programa de Microsoft Office Excel 2013 con la función “=ALEATORIO()”.

Cegamiento:

Se entregará un listado de personas al QFB. Francisco Javier Arriaga García quien realizará la aleatorización y asignará un número de folio a cada uno de los individuos. A todo momento estará a disposición, en sobre cerrado, cada uno de los tratamientos asignados para poder seguir la ruta de escape en caso necesario. La presentación de los medicamentos se encuentra descrita en el anexo 2.

Prueba piloto:

No se cuenta con información sobre la efectividad del uso de metamizol sódico en AM que es sometido artroplastia de cadera y/o rodilla. Pese a que se demostró su efectividad en 1 estudio en el que los individuos fueron sometidos artroplastia de cadera, pero con seguimiento de dolor a 24 horas con el uso de metamizol sódico. ¡Error! Marcador no definido.

Plan de trabajo / Muestreo:

El plan de trabajo se especifica en el anexo 3.

Recursos humanos y materiales

Recursos humanos:

- **Cirujano (Ortopedista):** Diagnóstico y artroplastia de cadera y/o rodilla
- **Geriátrica:** Valoración del estado clínico del paciente y valoración preoperatoria
- **Químico Fármaco Biólogo:** Preparación y cegamiento de los medicamentos
- **Anestesiología:** Continuar con la aplicación de 1er dosis del medicamento en el manejo perioperatorios del paciente.
- **Jefa de Enfermería:** Tendrá la capacidad de retirar el cegamiento del medicamento en cualquier momento de presentarse alguna reacción adversa del medicamento.
- **Enfermería:** Cuidados básicos por enfermería, aplicación del medicamento en estudio y medición de dolor cada 8 horas previo a aplicación de medicamento, al igual reportar alguna reacción adversa del medicamento.

Recursos materiales:

- Metamizol sódico (180 ampulas).
- Paracetamol sódico (180 ampulas).
- Campana de flujo laminar (1).
- Solución salina 0.9% 100 cc (360 soluciones).
- Equipos de venoclisis (60 unidades).
- Catéteres venoso periférico (60 unidades).
- Tegaderms (60 unidades).
- Regla con escala visual análoga (20 unidades).
- Jeringas 10 cc (30 unidades).
- Pulseras de identificación con número de folio asignado (60 unidades).



Capacitación de personal

- Enfermería

- Identificación adecuada del sujeto de estudio y el medicamento asignado mediante pulsera con número de folio y número de folio del medicamento.
- Aplicación del medicamento.
- Evaluación de dolor con EVA.

Financiamiento:

Interno: Sistema Nacional de Salud de Protección Social en Salud (Seguro Popular).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El estudio se realizó como un estudio piloto de no inferioridad en el que se dividieron en 2 grupos: grupo de metamizol versus grupo de paracetamol. La evaluación de la distribución de los datos obtenidos se realizó a través de la prueba gráfica de QQPLOT y la prueba de Shapiro Wilks.

Las variables continuas se expresaron en media o medianas y desviaciones estándar o cuartiles de acuerdo a su distribución. Se realizó comparación entre grupos para variables continuas con T-student o U-Mann Whitney dependiendo de su distribución.

Las variables categóricas se expresaron por proporción o porcentaje de acuerdo con su distribución. Las cuáles fueron comparadas utilizando χ^2 o prueba exacta de Fisher dependiendo de su repetición.

Consideramos diferencia de error alfa 0.05% y poder 80%. Una vez obtenidos los resultados la perspectiva de trabajo es continuarlo y se realizara cálculo de la N en base a los resultados de este estudio.⁴⁶

Se realizó el análisis de no inferioridad de medicamento en el cual se acepto la hipótesis alterna con valor de $p < 0.0001$ con δ 90%. Para realizar la gráfica de área bajo la curva (AUC) se utilizo el paquete PK. Y para los resultados del análisis se utilizo el paquete TOSTER con función Toster two. TPSY function for an independent t-test (Cohen's d).

ÉTICA

Investigación con riesgo mínimo: Se cataloga de esta manera por la definición que nos brinda la Ley General de Salud: “Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 mL. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento”; al no presentarse violación del artículo 65 de la Ley General de Salud puesto que son medicamentos de uso común a dosis y vías de aplicación ya descritas previamente no se presenta incumplimiento de dicho artículo⁴⁷.

De acuerdo con los lineamientos internacionales establecidos en la declaración de Helsinki en 1975, con la última actualización de octubre de 2013, no se incumple alguno de los lineamientos establecidos y que actualmente son base para “World Medical Association” (WMA)⁴⁸.

De igual manera no existe violación alguna a lo establecido en NOM-012-SSA3-2012 donde se establecen los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos⁴⁹.



COFEPRIS ya otorgó una licencia sanitaria para cada uno de los medicamentos que serán utilizados en este estudio en los que se refiere a:

- Paracetamol intravenoso de marca registrada NOBLAK, frasco con 100 mL que contienen 1 gr de paracetamol con registro No. 059M2015 SSA IV. Fabricado en España por B. Braun Medical S.A.
- Metamizol sódico intravenoso, ampula de 2 mL que contiene 1gr de metamizol sódico con registro No. 52005 SSA IV hecho en México por Laboratorios PISA S.A. de C.V.

CONBIOETICA Solicita se cuente con el consentimiento informado que cumpla con las especificaciones establecidas para la correcta aplicación. Al igual se informa en el mismo consentimiento que todos sus datos se encuentra resguardados por la Ley General de Salud y la Ley General de Protección de datos personales en posesión de los obligados en el inciso 15.

RESULTADOS

El estudio se realizó durante el periodo de agosto 2019 a diciembre de 2019 en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto en la ciudad de San Luis Potosí, SLP, México, en el servicio de Traumatología y Ortopedia. Con un total de 46 individuos, los cuales fueron aleatorizados 1:1 en 2 grupos para recibir tratamiento con metamizol sódico (n=23) o paracetamol (n=23); el grupo de metamizol sódico tuvo una edad media de 65.2 años con desviaciones estándar (DE) \pm 12.5, con mayor número de participantes mujeres 65.2%, la escolaridad media fue de 5.5 años DE \pm 3.4. El grupo de paracetamol tuvo una edad media 66.2 años con DE \pm 13.2, con mayor número de participantes 56.5%, escolaridad media fue de 6.0 DE \pm 5.1. Las comorbilidades fueron hipertensión arterial sistémica presenté en el 60.9% de los participantes en el grupo de metamizol en comparación de 43.5% en el grupo de paracetamol. Diabetes mellitus tuvo una prevalencia del 43.5% / 34.8% respectivamente entre ambos grupos metamizol / paracetamol. Las características bioquímicas del grupo de metamizol / grupo de paracetamol fueron las siguientes hemoglobina 13.8 g/dL (RIQ: 9.6-15.9) / 13.6 g/dL (RIQ: 10-16.5), leucocitos 7.2 K/uL (RIQ: 4.3-10.7) / 8.5 K/uL (RIQ: 4.5-12), plaquetas 269×10^3 (RIQ: 134-428) / 240×10^3 (RIQ: 170-392), glucosa 109 mg/dL DE \pm 41.4 / 108 mg/dL DE \pm 48.3 , creatinina 0.7 mg/dL (RIQ: 0.5-1.2) / 0.7 mg/dL (RIQ: 0.5-1.2). Al realizar el análisis del diagnóstico de ingreso se identificó gonartrosis fue la principal con 13 (56.52%) individuos para grupo metamizol y 15 (65.21%) en grupo paracetamol, seguido por Coxartrosis 9 (39.13%) y 6 (26.08%) respectivamente y por último fractura de cadera 1 (4.34%) y 2 (8.69%) respectivamente. Las artroplastias realizadas fueron cadera 39.1% / 26.1% grupo de metamizol / grupo de paracetamol y rodilla 60.9% / 73.9% en grupo de metamizol / grupo de paracetamol. (Tabla 2)

Tabla 2. Características sociodemográficas.

Variable	Metamizol sódico (n=23)	Paracetamol (n=23)	p
Edad †	65.2 (DE± 12.5)	66.2 (DE± 13.2)	0.79
Sexo Femenino (%)	15 (65.2)	13 mujeres (56.5)	0.54
Escolaridad†	5.5 (DE± 3.4)	6.0 (DE± 5.1)	0.9
Morbilidad			
HAS (%)	14 (60.9%)	10 (43.5%)	0.23
DM (%)	10 (43.5%)	8 (34.8%)	0.54
ERC (%)	0	0	
IVU (%)	0	2 (8.69%)	0.48
Laboratorios			
Hemoglobina††	13.8 g/dL (RIQ: 9.6-15.9)	13.6 g/dL (RIQ: 10-16.5)	0.86
Leucocitos††	7.2 K/uL (RIQ: 4.3-10.7)	8.5 K/uL (RIQ: 4.5-12)	0.26
Plaquetas ††	269 x 10 ³ (RIQ: 134-428)	240 x 10 ³ (RIQ: 170-392)	0.61
Glucosa†	109.5 mg/dL (DE± 41.4)	108 mg/dL (DE± 48.3)	0.56
Urea ††	31.9 mg/dL (RIQ: 17.1-91.6)	35.1 mg/dL (RIQ: 21.8-54.8)	0.38
Creatinina ††	0.7 mg/dL (RIQ: 0.5-1.2)	0.7 mg/dL (RIQ: 0.5-1.2)	0.63
Diagnostico de Ingreso			0.63
Coxartrosis	9 (39.13%)	6 (26.08%)	
Gonartrosis	13 (56.52%)	15 (65.21%)	
Fractura de Cadera	1 (4.34%)	2 (8.69%)	
Cirugía Programada			0.34
Artroplastia Cadera	9 (39.1%)	6 (26.1%)	
Artroplastia Rodilla	14 (60.9%)	17 (73.9%)	

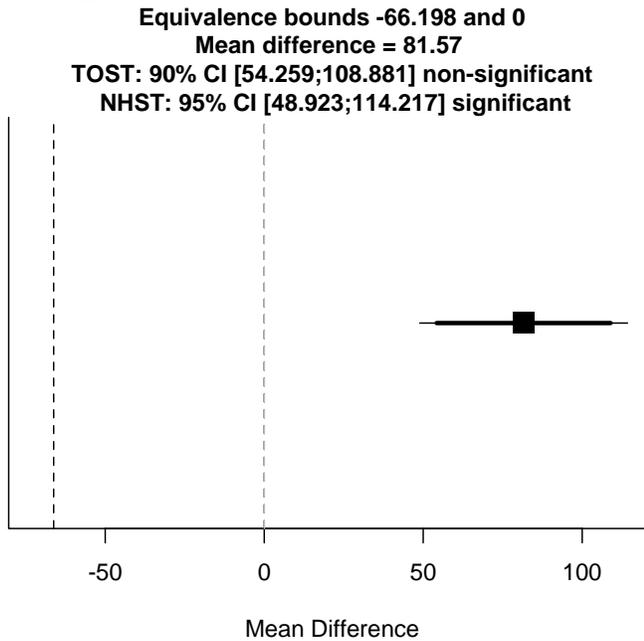
(†: Paramétricos, ††: No paramétricos, DE: Desviaciones Estándar, RIQ: Rango Intercuartil)

Objetivo General.

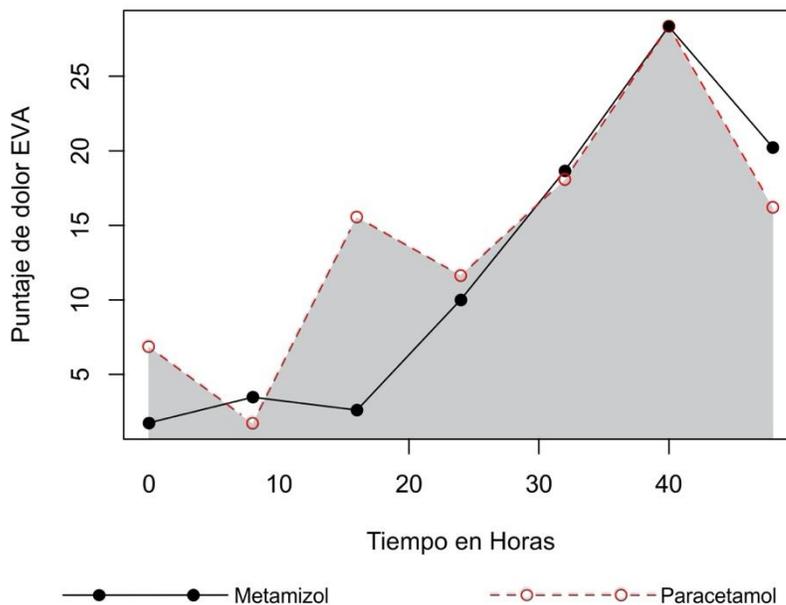
La carga total de dolor postoperatorio (CTD) durante el seguimiento del postoperatorio inmediato hasta las 48 horas demostró, para el grupo de metamizol demostró una CTD de 592.52 puntos con DE± 76.37 (IC 95% 440.92-744.12) en

comparación con el grupo paracetamol donde se demostró una CTD de 674.09 con $DE \pm 81.17$ (IC 95% 513.11-835.07) con un valor de $p < 0.001$, como se demuestra en el diagrama de efectos o forest plot (Gráfica 1). Al utilizar la grafica del área bajo la curva (AUC) para ambos medicamentos en estudio se logra identificar superioridad de metamizol a las 16 horas en comparación con paracetamol en e dolor postoperatorio (Grafica 2).

Gráfica 1. Carga total de dolor postoperatorio.



Gráfica de forest plot o diagrama de efectos. Se demuestra la no inferioridad de metamizol en comparación con paracetamol.



Gráfica de area bajo la curva. Se logra identificar la homogeneidad en la respuesta al dolor postoperatorio en los pacientes. En la cual solo se logra identificar diferencia a las 16 horas en favor del grupo de metamizol sódico.

Objetivos específicos.

- *Disminución del número de rescates con Tramadol durante el periodo postoperatorio.*

Al realizar el subanálisis para el número de rescates con opioides en 10 (43.5%) / 9 (40.9%) para el grupo metamizol sódico / grupo paracetamol no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.76$). (Tabla 3)

Tabla 3. Uso de Rescate de opioides durante el período postoperatorio.

Periodo de Tiempo	Metamizol sódico	Paracetamol	<i>p</i>
Rescate Opioides (%)	10 (43.5)	9 (40.9)	0.76
Post quirúrgico			
Inmediato	1 (4.34%)	2 (8.69%)	0.88
8 horas	0	1(4.34%)	0.34
16 horas	3 (13.04%)	5 (21.73%)	0.87
24 horas	5 (21.73%)	3 (13.04%)	0.34
32 horas	4 (17.39%)	2 (8.69%)	0.33
40 horas	0 (0%)	1 (4.34%)	0.99
48 horas	2 (8.69%)	0 (0%)	0.24

Al intentar identificar el número de pacientes que requirieron rescate con opioides no existió diferencia estadísticamente significativa. Igualmente, al realizar un subanálisis por tiempo, no existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

- *Reacciones Adversas al Medicamento.*

Se observó hipotensión arterial en 3 (13%) individuos para el grupo metamizol y 5 (21.7%) del grupo paracetamol de igual manera no fueron estadísticamente significativos ($p=0.87$); no se encontró ninguno otro efecto adverso. (Tabla 4 y 5)

Tabla 4. Laboratorios de control a las 48 horas.

Parámetro	Metamizol sódico			Paracetamol		
	Ingreso	48 horas	<i>p</i>	Ingreso	48 horas	<i>p</i>
Hemoglobina	13.8 g/dL (RIQ: 9.6-15.9) ††	10.5 DE± 1.5 †	0.40	13.6 g/dL (RIQ: 10-16.5) ††	11.1 DE± 1.9 †	0.01
Plaquetas	269 x 10 ³ (RIQ:134-428) ††	224 DE± 77.8 †	0.06	240 x 10 ³ (RIQ: 170-392) ††	220 DE± 55.3 †	0.23
Leucocitos ††	7.2 K/uL (RIQ: 4.3-10.7)	10.6 (RIQ: 6.3-17.6)	0.20	8.5 K/uL (RIQ: 4.5-12)	11.9 (RIQ: 3.9-18.9)	0.48
Glucosa †	109.5 DE± 41.4	122.7 DE± 58.8	0.99	108 DE± 48.3	122.2 DE± 26.4	0.99

(†: Paramétricos, ††: No paramétricos, DE: Desviaciones Estándar, RIQ: Rango Intercuartil). Solo se identifico diferencias estadísticamente significativas en el descenso de la hemoglobina para el grupo paracetamol con *p* 0.01.

- *Complicaciones postoperatorias*

Durante el periodo postoperatorio se identifico delirium 1 (4.3%) individuo para el grupo paracetamol. Dolor intenso en 4 (17.4%) y 6 (26.1%) para grupo metamizol y paracetamol respectivamente estadísticamente no significativo (*p*= 0.47). No ambulación solo en 1 (4.3%) sujeto siendo esta por indicación del equipo quirúrgico. (Tabla 6)

Tabla 5. Complicaciones Postoperatorias.

Complicación	Metamizol sódico	Paracetamol	<i>p</i>
Delirium	0	1 (4.3%)	0.99
Dolor	4 (17.4%)	6 (26.1%)	0.47
No Ambulación	0	1 (4.34)	0.99
Reacción Adversa al Medicamento	3 (13%)	5 (21.7%)	0.87
Hipotensión Arterial Sistémica	3 (13%)	5 (21.7%)	0.87

- *Complicaciones quirúrgicas.*

En el análisis se incluyó la presencia de complicaciones quirúrgicas en el cual se presentó en mismo número con 1 (4.3%) para ambos grupos, el sangrado para el grupo metamizol fue de 150 mL (RIQ: 15-900) y 150 mL (RIQ: 15-1400) para el grupo de paracetamol el cual no tuvo significancia estadística ($p= 0.95$). La duración de la cirugía tuvo una mediana de 143 min (RIQ: 95-195 minutos y 135 min (RIQ: 115-190) minutos en grupo metamizol y paracetamol respectivamente. Sin diferencia para sangrado durante el procedimiento quirúrgico con 150 mL (RIQ 200) en grupo metamizol vs 150 mL (RIQ 250) con $p= 0.95$. (Tabla 7)

Tabla 6. Complicaciones quirúrgicas

	Metamizol sódico	Paracetamol	p
Complicaciones Quirúrgica (%)	1 (4.38)	1 (4.38)	0.75
Sangrado	150 mL (RIQ: 15-900)	150 mL (RIQ 50-1400)	0.95
Duración Cirugía	143 min (RIQ 95-195)	135 min (RIQ: 115-190)	0.65

DISCUSIÓN

Este fue un estudio de tipo ensayo clínico aleatorizado de tipo piloto. En el cual se concluyo no inferioridad en metamizol sódico en comparación con paracetamol para el control del dolor postoperatorio en paciente que fueron sometidos a artroplastia de cadera o rodilla; al igual no se encontró una diferencia estadísticamente significativa para presencia de reacciones asociadas al medicamento (RAM).

Es importante tomar en cuenta que el numero de la muestra es pequeño por lo que es necesario realizar este estudio de manera prospectiva y con un mayor numero de participantes para investigar si los resultados no inferioridad de metamizol se replican, y de esta manera, valorar como una propuesta a los lineamientos de manejo del dolor en el paciente postoperado de artroplastia de cadera o rodilla.

- *Metamizol sódico vs paracetamol para el manejo del dolor agudo postoperatorio.*

El paracetamol parenteral es considerado el medicamento de elección para el control del dolor en el periodo postoperatorio, de igual manera existe la otra línea donde se recomienda el uso de los AINE durante el periodo agudo para el manejo del dolor ^{6,50}. Se identifico que el metamizol sódico puede llegar a reducir el dolor durante el periodo postoperatorio hasta un 50% en comparación con otros AINE. La efectividad de metamizol sódico se encuentra descrita en la literatura donde se describe que el numero necesario a tratar (NNT) para el efecto analgésico es de 2.4 (IC 95% 1.9-3.2)⁵¹; la efectividad del medicamento ya sea en presentación oral o parenteral parecida alcanzando la concentración máxima en 1.2 a 2.0 horas con vida media de 2.6 a 3.5 horas y con biodisponibilidad del 85% en presentación oral.⁵²

Al realizar el análisis de paracetamol se obtiene que el NNT 3.5 (500 mg)/ 4.6(600-650mg)/ 3.6 (975-1000mg) alcanzando su concentración máxima 0.5-2 horas y con una vida media 1-4 horas con biodisponibilidad de 100% .

- *Efectos Adversos.*

En la literatura existen múltiples revisiones sobre el riesgo de desarrollo de agranulocitosis aun no se encuentran bien definidos, existen 2 grupos de casos y controles donde se estima que la incidencia va de 1:1.1⁵³ - 1:1.8 millones⁵⁴ respectivamente. Al realizar el subanálisis en búsqueda de agranulocitosis en nuestro estudio no se identifico la presencia de algún efecto adverso, esto probablemente debido a la población limitada de este estudio. La seguridad de metamizol sódico para la función renal según la base de datos de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) el OR es de 1.2 (IC 95% 1.0-1.3) el cual es menor en comparación de otros AINE como diclofenaco 2.3 (IC 95% 2.2-2.4), ibuprofeno 2.4 (IC 95% 2.3-2.5), Celecoxib 2.1 (IC 95% 2.0-2.2), de igual manera en el estudio no se encontró la asociación del uso de metamizol con lesión renal aguda.

Efectos cardiovasculares el metamizol es un medicamento seguro presentando un OR 0.5 (IC 95% 0.4-0.5) al compararlo con paracetamol el cual tiene un OR 0.97 (IC 95% 0.86-1.1)⁵⁵; hipotensión como efecto adverso asociado a paracetamol intravenoso solo se identifico en pacientes críticos en el cual existió una variabilidad de la presión sistólica > 20% con respecto a la basal con el uso por 24 horas⁵⁶, en los resultados no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, por lo cual, se puede identificar que el metamizol es un medicamento seguro para su aplicación con bajo riesgo de complicaciones ya sea agranulocitosis, lesión renal aguda o hipotensión.

- *Costos.*

Otro de los factores que impulsaron a esta investigación era identificar los costos entre una y otra terapia. Ya que el costo de un ampula de metamizol sódico de 1 gr en enero de 2020 es de \$7.50 pesos mexicanos, en comparación con el costo de un ampula de paracetamol sódico 1 gr en el mismo periodo de tiempo es de \$82.00 pesos mexicanos. Lo que implica una variación importante en costos, ya que el ampula de paracetamol es 10.93 veces mas costosa. Durante una estancia promedio en el paciente postoperado de artroplastia es de 48 horas en las unidades

de agudos lo que representa un costo equivale a \$45.00 pesos mexicanos por 6 ámpulas de metamizol sódico vs \$492.00 por la misma cantidad de ámpulas de paracetamol sódico con una diferencia de \$447.00 pesos mexicanos por paciente.

- *Opioides.*

Durante el estudio el uso de los rescates de opioides no fue como se indico por miedo a las RAM por parte del personal de enfermería (nausea, hipotensión arterial). Una manera de poder evitar este sesgo sería el utilizar bombas de infusión^{57, 58} en las cual el paciente pude utilizar la cantidad de rescates que sean necesarios para tener un adecuado control del dolor, tomando en cuenta que mayor dosis del medicamento incrementa el riesgo de RAM. Así se lograría tener una medición mas real del consumo de opioides en el periodo postoperatorio. Incluso es importante tomar en cuenta que la dosis que se utilizaron en este estudio se encuentran por debajo de lo que se recomiendan por parte de “Disease Control and Prevention”(CDC) 200 mg de equivalente de morfina oral por un periodo menor de 7 días, pero no existe información suficiente en pacientes que son sometidos a este tipo de cirugías (ortopédicas), y este tipo de procedimientos se encuentran en la clasificación de dolor más alta (Nivel 4) en estos casos se recomienda el uso del equivalente de 400 mg de morfina oral.⁵⁹ En nuestro estudio los pacientes recibieron de forma basal 100 mg de tramadol intravenoso que corresponde a 20 mg de morfina vía oral que sería el 10% de la dosis recomendada por la CDC o el 5% de lo recomendado por C. Wyles, et al; en su estudio “Developing and Implementing a Novel Institutional Guideline Strategy Reduced Postoperative Opioid Prescribing After TKA and THA”.

Al igual para futuros estudios es necesario tomar en cuenta la dosis de opioide que tomaba los pacientes previos al estudio y se recomienda utilizar hasta un 40% mas de la dosis durante el postoperatorio agudo⁶⁰. En caso de requerir la rotación de opioide o conversión de vía enteral a parenteral se puede utilizar la tabla de McPherson publicada en 2009.⁶¹



Por lo cual recomiendo que para futuros estudios en el caso de los pacientes que son vírgenes a los opioides iniciar con dosis más altas por ejemplo a dosis de 50 mg IV de tramadol cada 8 horas mas rescates del 25% de la dosis a necesidad del paciente; en el paciente que es usuario de opioides realizar la conversión y realizar un aumento del 40% de la dosis (vigilando las RAM). Tomando en cuenta que en pacientes con síndrome de fragilidad o los que son considerados pacientes muy viejos (>85 años) se realiza la recomendación de iniciar a dosis bajas de 25 mg Tramadol cada 8 horas y rescates igualmente del 25% de la dosis sin superar la dosis de 200-300 mg/día.⁶²



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

Limitaciones.

Es importante aclarar que no existió conflicto de intereses para esta investigación. La limitación más importante fue no alcanzar el número de participantes propuestos al inicio del estudio, por falta de tiempo y limitaciones administrativas para incluir a más pacientes. Otra de los motivos por lo cual no se logró el número de sujetos propuestos fue el miedo a participar en al escuchar la palabra “estudio”, pese a que se aclararon sus dudas y se explicó que este no es un nuevo medicamento, existieron 7 pacientes que no aceptaron participar.

Durante el inicio del estudio existió resistencia por parte del personal de enfermería al aplicar un medicamento al estar cegados; esto debido a que usualmente ellos (as) son quienes preparan y verifican el medicamento previo a la aplicación a cada paciente, la segunda causa de temor fue el miedo a los efectos secundarios que podían presentar el paciente y no saber la probable causa.

De igual manera se identificó que el apego a los horarios de aplicación fue bajo por lo reportado por los familiares de los pacientes y los mismos pacientes. Igualmente, para la aplicación de los rescates de opioides. Esto probablemente secundario a la sobrecarga laboral que presenta el personal de enfermería.

Existe una gran cantidad de perjuicios y desinformación en cuanto al uso de los opioides, ya que una de las principales quejas por parte del servicio de enfermería es que como se daría dosis de rescate si ya habían recibido la dosis basal de Tramadol y en muchas de las ocasiones no se aplicó por miedo a sobredosificación del paciente (pese a la explicación de dosis máxima). La escasa aparición de efectos secundarios puede guardar correlación a la cantidad de opioide recibido.

Durante el seguimiento que se hizo a las 48 horas se pudieron obtener resultados bioquímicos de todos los pacientes; el seguimiento a 14 días no se obtuvieron

resultados bioquímicos ya que los pacientes refirieron limitación para acudir a la toma de muestras secundarias al procedimiento quirúrgico a pesar de acudir a cita de control con el servicio de traumatología y ortopedia. Por lo que para próximos estudios y evitar esta falta de información se le entregue al paciente la solicitud para realizar los estudios el mismo día que acuda a la cita de seguimiento a los 14 días del periodo postoperatorio y de ser posible extender el seguimiento a los 60 días con cita al servicio de geriatría solo con la presencia de biometría hemática completa para descartar por completo la presencia de estas RAM.

Realizar la invitación a participar en la investigación previo a la hospitalización ya que el paciente previo a la cirugía se encuentra bajo estrés y por miedo a el medicamento (metamizol) en múltiples ocasiones se negaron a participar. Para poder aclarar las dudas y tener un mayor número de individuos reclutados.

Otro factor limitante es la falta de personal para poder llevar acabo la preparación de medicamentos ya que en la actualidad solo se cuenta con Químico Farmacobiólogo en el servicio de fármaco vigilancia quién es el que tiene la loable de preparar todos los medicamentos utilizados durante el estudio, por lo cual al no contar con la cantidad suficiente de personal para esta labor dificulta el reclutamiento y la factibilidad para futuros estudios.

Perspectivas de investigación.

Realizar el un ensayo clínico controlado con calculo del numero de muestra y reclutar a los sujetos utilizando las próximas jornadas de artroplastia hasta completar el numero de sujetos.

Se recomienda utilizar la dosis ajustada por peso de metamizol sódico de 20 mg/kg/dosis como se realizo en el estudio de C Chaparro, et al. ya que en este estudio se utilizo una dosis media de 12.5 mg/kg/dosis.



Investigar si existe una relación entre la tipología del adulto mayor (robusto, enfermo, frágil y geriátrico) y la presencia de efectos adversos asociados al medicamento.

CONCLUSIONES

Los procedimientos quirúrgicos en el adulto mayor cada día van en incremento, especialmente con el envejecimiento poblacional que estamos viviendo. Por lo cual una de nuestras tareas más importantes es optimizar el manejo del dolor y con esto disminuir las complicaciones que son directamente asociadas a éste.

En el estudio se parece demostrar la no inferioridad del metamizol sódico en comparación con paracetamol, por lo cual la hipótesis alterna fue aceptada. Es necesario realizar estudios con un mayor número de participantes para identificar con mayor claridad la igualdad o no inferioridad de metamizol sódico, desde el efecto analgésico y los efectos secundarios reportados en la literatura (agranulocitosis e hipotensión arterial sistémica).

Este estudio muestra que el metamizol sódico parece ser un medicamento tan efectivo y seguro como paracetamol para el manejo del dolor en las primeras 48 horas postoperatorias para el control del dolor en el adulto mayor o el paciente con síndromes geriátricos. Por lo cual se recomienda repetir este estudio con una mayor población e identificar y corroborar los resultados obtenidos en este.

ANEXO 2. PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS:

Preparación de paracetamol 1 g/100 mL Solución Inyectable y metamizol sódico 1 g.

La preparación de los medicamentos se realizará en el Servicio de Neonatología bajo condiciones de esterilidad, utilizando una campana de flujo laminar horizontal *Telstar A H100*, con filtro absoluto HEPA H14 de alta eficiencia (mayor a 99.999% para partículas de 0.3 micras y mayores).

Previo al ingreso al área de preparación de medicamentos se deberá contar con todos los insumos necesarios para la reconstitución, dilución y trasvase.

Los insumos por utilizar serán: Bolsa de Solución Salina 0.9%, Jeringa plástica 3 mL, Jeringa plástica 50 mL, Campo estéril, Torundas, Alcohol Etílico al 70% y Etiquetas.

Proceso de preparación de medicamentos:

1. Se debe realizar la desinfección de la cabina utilizando un paño libre de partículas e impregnado en Alcohol Etílico al 70% y realizándolo de manera unidireccional.
2. Los insumos utilizados en la preparación deben estar limpios de partículas, se deberá realizar una limpieza previa al ingreso al área de preparación.
3. Utilizar bata de manga ajustable y guantes.
4. Encender y dejar en marcha la campana de flujo laminar por 10 min previo a la preparación de medicamentos.
5. Colocar campo estéril para realizar las preparaciones.

Metamizol sódico solución inyectable 1 g

Realizar la desinfección del cuello del ampulla utilizando torunda impregnada con Alcohol Etílico al 70% de manera unidireccional.

Descartar 2 mL de la bolsa de 100 mL de solución salina utilizando una jeringa plástica de 2 mL y añadir a la bolsa de solución 2 mL de metamizol sódico (1 g/2 ml).

Concentración final de la solución: 10 mg/mL.

La estabilidad reportada para soluciones de metamizol sódico al 2% es de 96 horas a temperatura ambiente.⁶³

Paracetamol solución inyectable 1 g

Realizar la desinfección del elastómero de frasco vial utilizando torunda impregnada con Alcohol Etílico al 70 % de manera unidireccional.

Descartar 100 mL de la bolsa de 100 mL de solución salina utilizando una jeringa plástica de 50 mL, se realiza el trasvase 100 mL de paracetamol (1 g/100 mL) a la bolsa de infusión.

Concentración final de la solución: 10 mg/mL.

La estabilidad reportada es estudios de extensión para las soluciones de paracetamol tras su apertura es de 84 horas a temperatura ambiente.⁶⁴

El etiquetado de los medicamentos se realizará posterior a su preparación y será de acuerdo con el listado emitido en la aleatorización de pacientes determinada.

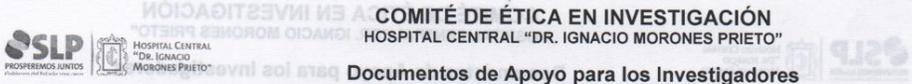
ANEXO 3. MUESTREO

1. Ingreso de paciente al área de hospitalización con previa valoración del Servicio de Traumatología y Ortopedia quienes realizarán el diagnóstico de Gonartrosis/ Coxartrosis / Fractura de Cadera/ Otras Fracturas misma que ameritara intervención quirúrgica.
2. Presentación del protocolo de investigación al paciente y familiar responsable, donde se explicarán riesgo y beneficios de la aplicación de dichos medicamentos al igual se aclaran las dudas de los interesados.
 - a. Firma de Consentimiento Informado por el paciente, familiar/ representante legal y testigos.
3. Valoración integral por el servicio de Geriátrica para identificar factores de riesgo. Valoración prequirúrgica. Valoración de la intensidad del dolor previo a evento quirúrgico.
4. Programación la fecha de cirugía
5. Aleatorización al azar 1:1 en grupo metamizol y grupo paracetamol
6. Realizar el cegamiento/preparación de los medicamentos y se asignara folio al paciente y al medicamento (6 dosis) por parte del QFB. Francisco Javier Arriaga García.
 - a. Durante dicho proceso se realizará una identificación del medicamento, mismo que será entregado a las jefas de enfermería en un sobre cerrado, para por retirar el cegamiento de dicho medicamento en caso de presentar alguna reacción adversa al medicamento.
 - b. Proceso de preparación de medicamentos y cegamiento:
7. Entrega de medicamento (3 dosis) al servicio de enfermería previo a su ingreso a quirófano para iniciar la aplicación de este.
 - a. Presentación del medicamento:
 - i. Solución Salina 0.9% 100 cc. Color Transparente.
 - ii. Identificado con Folio previamente asignado.
 - iii. Set de 3 dosis de medicamento.
 - b. Metodología de aplicación del medicamento

- i. Aplicación Intravenosa.
 - ii. Velocidad de infusión 3.33 mL.min (30 minutos).
- c. Horario de aplicación cada 8 horas (0, 08, 16, 24, 32, 40 horas):
 - i. Hora 0: 1er dosis del medicamento será en el perioperatorios a cargo del servicio de anestesiología como parte del proceso de anestesia.
 - ii. Dosis 2 a la 6ta se aplicarán a las 08, 16, 24, 32, 40 horas por el servicio de enfermería en el piso de cirugía quienes se encuentran cegadas al contenido del medicamento. Previo a la aplicación del medicamento se realizará evaluación de intensidad del dolor según EVA.
- d. Medición de intensidad de dolor:
 - i. Se realizará utilizando la Escala Visual Análoga del Dolor.
 - ii. Valoración a las 0, 08, 16, 24, 32, 40 y 48 horas previas a la aplicación del medicamento.
- e. Rutas de escape:
 - i. En caso de presentar reacción anafiláctica y/o efecto adverso grave se Descubrimiento del medicamento mediante el folio asignado.
 - ii. Jefatura de enfermería contará con el sobre donde se identificará el contenido del medicamento aplicado.
 - iii. Al igual se contará con el contacto del QFB para descubrir el medicamento.
 - iv. Se suspenderá la administración del medicamento y continuará con manejo tradicional analgésico.
- f. Analgesia postoperatoria. Se aplicará el medicamento de estudio cada 8 horas el cual será acompañado con el uso de Tramadol a dosis de 25 mg intravenosos + Sol. Salino 0.9% 100 cc cada 8 horas en 30 minutos.

- g. Medicamento de Rescate en caso de presentar dolor intenso que se definirá por dolor con EVA $\geq 4/10$ tras 40 minutos de la aplicación del medicamento sin mejoría del dolor.
 - i. Tramadol 12.5 mg intravenosos + Sol. Salino 0.9% 100 cc cada 4 horas en 30 minutos en caso necesario / solicitud del paciente.
 - ii. Morfina 5 mg intravenosos + Sol. Salino 0.9% 100 cc cada 8 horas en caso necesario / solicitud del paciente.
- 8. A su egreso se complementará el manejo médico por parte del servicio de Ortogeriatría (Ortopedia, Geriátría y Rehabilitación):
 - a. Cita abierta al servicio de urgencias durante en caso de presentar cualquier dato de alarma. (Sangrado, dolor intenso, cambios de coloración, tos, fiebre, disminución de volúmenes urinarios)

ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

Documentos de Apoyo para los Investigadores

ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON INTERVENCIÓN DE BAJO RIESGO

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"
DEPARTAMENTO DE GERIATRÍA

PACIENTE ADULTO

TÍTULO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	
Metamizol versus Paracetamol en dolor postoperatorios en el adulto mayor, Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado.	
Nº REGISTRO DEL PROTOCOLO AUTORIZADO ANTE EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN	PERIODO DE EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO AUTORIZADO
INVESTIGADOR PRINCIPAL Y RESPONSABLE EN HOSPITAL	ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL
Dr. <u>Marco Vinicio González Rubio</u>	Jefe de la División de Paramédicos Adscrito del Departamento de <u>Geriatria</u> Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto Facultad de Medicina U.A.S.L.P.
CO-INVESTIGADOR Y RESPONSABLE EN HOSPITAL	ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL
Dr. <u>David Alejandro Herrera van Oostdam</u>	División de Medicina Interna Adscrito del Departamento de <u>Reumatología</u> Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto Facultad de Medicina U.A.S.L.P.
CO-INVESTIGADOR EN EL HOSPITAL	ADSCRIPCIÓN DEL CO-INVESTIGADOR
Dr. <u>Sergio Armando Palacios Lee</u>	Departamento de <u>Geriatria</u> División de <u>Medicina Interna</u> Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" Facultad de Medicina U.A.S.L.P.

FECHA DE LA PRESENTACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	
Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE	

El Departamento de Geriátría del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto realiza un protocolo o estudio de investigación titulado: Metamizol versus Paracetamol en dolor postoperatorios en el adulto mayor, Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado.

Objetivos y Justificación del estudio.
El objetivo de este estudio es demostrar la eficacia y seguridad del uso de metamizol

Este estudio tiene como finalidad mejorar la calidad de atención para el manejo del dolor en paciente que son sometidos a cirugía de reemplazo de cadera y/o rodilla y con esto disminuir los costos derivados del mismo procedimiento a su vez disminuyendo el riesgo de complicaciones ya mencionadas que se derivan por el manejo inadecuado del dolor.

Población a incluir en el estudio.

Usted ha sido invitado (a) a participar debido a las características de su enfermedad: tiene 60 años o más, menos de 60 años de edad con presencia de al menos 2 síndromes geriátricos, tiene un padecimiento que requiere la colocación de prótesis cadera y/o rodilla. Y se encuentra programado para el procedimiento. Cabe mencionar que la colocación de prótesis es por su enfermedad de base y es independiente a la participación en este estudio. Se incluirán 60 pacientes en el periodo de agosto a diciembre del 2019.

Información para el individuo.

La población en estudio serán adultos mayores los cuales se definen por edad en 65 años o la presencia de síndromes geriátricos (caídas, dolor, incontinencia urinaria/fecal, deterioro visual, deterioro cognitivo, olvidos/ demencia, alucinaciones, depresión, disfunción sexual, alteraciones del caminar) o el paciente que es menor de 65 años de edad con la presencia de más de 2 síndromes geriátricos.

En caso de presentar alergia a (Tramadol, Paracetamol, Metamizol Sódico) será un criterio para no poder participar en el estudio, al igual sí se conoce con enfermedad renal, hipertensión arterial de reciente diagnóstico y/o descontrolada, diabetes mellitus tipo 2 con alteraciones en la sensibilidad (dolor ardoroso en pies y/o piernas), antecedentes de úlcera gástrica y haber presentado sangrado (vómito de sangre o evacuar sangre).

Las enfermedades de cadera y rodilla son muy frecuentes en la población geriátrica. Por lo que frecuentemente requieren colocación de prótesis a la que se llama artroplastía. El dolor producido por este tipo de cirugías puede llegar a ser muy intenso y requiere el uso

Participación voluntaria y/o retiro del estudio.

Su participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en la libertad de negarse a participar en este estudio de investigación; pero si decide participar, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, usted puede revocar o anular el consentimiento que ahora firma. Su decisión de participar o no, no afectará de ninguna forma el trato médico que reciba en la institución para su enfermedad. Si decide terminar su participación en este estudio, deberá comunicarlo al **Dr. Sergio Armando Palacios Lee**, quien le proporcionará un documento (formato) muy sencillo en el que usted pondrá algunos de sus datos e indicará que ya no desea participar en el estudio. Su decisión de participar o no, no afectará de ninguna forma el trato médico que reciba en la institución para su enfermedad.

Procedimientos a los que se someterá el individuo durante el estudio.

Si usted acepta participar le pediremos que lea cuidadosamente el presente documento de consentimiento informado y que haga todas las preguntas necesarias al médico co-investigador el **Dr. Sergio Armando Palacios Lee**, para que pueda resolver sus dudas. Cuando ya no tenga alguna duda con respecto a lo que se hará en este estudio, le pediremos que firme su aceptación de participar al final de este documento, y le pediremos nos proporcione información general como su nombre, su edad. Posterior de su egreso (alta a casa) se hará una revisión del expediente donde tomarán los datos de enfermedades padecidas, tipo de cirugía realizada, seguimiento de los niveles de hemoglobina previos a ingreso y día de su egreso, intensidad del dolor referido posterior a la cirugía, cuantificación de dosis de Tramadol de rescate utilizadas y búsqueda de eventos adversos presentados secundario a la aplicación de los medicamentos. Esta información la recabará el **Dr. (a) Sergio Armando Palacios Lee**. Para mantener sus datos anónimos, se le asignará un código con el que únicamente los médicos investigadores que participan en este estudio podrán saber su identidad.

Su participación en el estudio consistirá en la aceptación de la aplicación del medicamento de estudio (Paracetamol o Metamizol Sódico) la cual constará de la aplicación de 6 dosis cada 8 horas donde se realizará valoración de dolor previa a la aplicación del medicamento de estudio utilizando la escala visual análoga del dolor (regla entregada) en donde usted identificara la intensidad del dolor presentada en el sitio de la cirugía. Se utilizará otro medicamento para manejo de dolor Tramadol (opioides) 25 mg intravenoso (IV) cada 8 horas para todos los pacientes y como dosis de rescate se aplicará Tramadol 12.5 mg IV el cual se podrá repetir cada 2 horas en caso de ser necesario y por requerimiento del paciente.

Durante el estudio se realizarán 2 grupos los cuales serán elegidos al azar (aleatorizados), la selección de los grupos se realizará a través de un programa de computadora. Se conformarán 2 grupos de 30 individuos cada uno. Este estudio tendrá una duración de 48 horas que es equivalente a la aplicación de 6 dosis de los medicamentos en estudio a partir

Su médico le ha explicado con detalle en qué consiste el procedimiento al cual va a ser sometido y la importancia de este para el manejo del dolor posterior a la cirugía de manera adecuada y con esto disminuir las complicaciones como es la presencia de alucinaciones y prolongar la estancia hospitalaria. Cabe mencionar que la cirugía como el uso de estos medicamentos son los indicados por las guías de prácticas clínicas por lo que su uso es independiente a su participación o no en este estudio clínico.

Después de haber finalizado la aplicación del medicamento de estudio se iniciara el manejo ya establecido por "Tratamiento con artroplastia total de Rodilla en pacientes mayores de 60 años", "Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Rehabilitación en el paciente adulto con osteoartritis de Rodilla en los tres niveles de atención" y "Tratamiento de fractura desplazada de cuello de fémur con artroplastia en adultos mayores de 65 años". Y posterior se realizará ajuste de los medicamentos para su egreso a domicilio (cálculo de los requerimientos de tramadol).

Beneficios para el individuo y/o sociedad.

Usted no recibirá un beneficio directo o inmediato cuando se realice esta medición. Sin embargo, estará colaborando con el área de investigación del Departamento de Geriátrica del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto.

Este estudio de investigación ayudará a mejorar la atención para los pacientes que son sometidos a este tipo de procedimientos. A su vez les brindara nuevas herramientas a los médicos para la atención del dolor, y la seguridad para la población de adultos mayores que son expuestos a estos medicamentos. Se podrá obtener la relación costo beneficio de cada uno de los medicamentos.

Potenciales riesgos para el individuo.

Este estudio solo delimita la efectividad y seguridad de los medicamentos. La realización del procedimiento quirúrgico es secundario a su patología de base, y este procedimiento es independiente a la participación en el estudio. El uso de estos medicamentos se encuentra previamente descritos y son de amplio uso en la actualidad. Los efectos adversos descritos son:

- **Metamizol Sódico:** Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad (alergia) manifestadas por erupción cutánea (ronchas), urticaria, prurito (comezón), asma (chiflido del pecho), sudoración fría, disnea (falta de aire). También puede aparecer sensación de opresión torácica (presión en el pecho), tumefacción facial (hinchazón de cara). Con la administración intravenosa en especial cuando ésta es rápida puede aparecer severa hipotensión arterial (baja de presión) pudiendo llegar al estado de choque. Puede, además, llegar a aparecer alteraciones en la sangre (agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia), proteinuria (proteínas en la orina), oliguria (disminución de la cantidad de orina), nefritis intersticial (inflamación del riñón) y dolor en el sitio

- **Paracetamol:** Las reacciones adversas al uso del paracetamol administrado por vía intravenosa son raras, y pueden incluir las reacciones que se describen a continuación: **Raras:** Malestar general, hipotensión (baja de presión) y aumento transitorio de las transaminasas hepáticas (alteración del Hígado). **Muy raras:** Reacciones de hipersensibilidad (alergia) caracterizadas con manifestaciones de exantema cutáneo simple (ronchas), urticaria y hasta *shock* anafiláctico (estado de choque). Igualmente se han reportado casos aislados de: alteraciones en la sangre (trombocitopenia), taquicardia (palpitaciones), náuseas, eritema (enrojecimiento) y dolor local en el sitio de administración.

En caso de conocer la presencia de alergia a alguno de los medicamentos usted no podrá participar en este estudio y tendrá que notificar a los investigadores.

En caso de presentar cualquier molestia se deberá de comentar con el médico de guardia del servicio de geriatría **Dr. Sergio Armando Palacios Lee** inmediatamente.

Costos y/o pagos por su participación en el estudio.

Su participación en este estudio no generara ningún costo adicional a la que su atención médica requiera tanto para el individuo como para el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto. Estos medicamentos se encuentran bajo cobertura por los lineamientos establecidos por el Seguro Popular. Cabe aclarar que no se percibirá ninguno pago por su participación en el estudio.

Consideraciones Éticas.

Este estudio se considera de bajo riesgo (riesgo mínimo) debido ya que los investigadores responsables de este estudio no tomarán decisiones referentes a su tratamiento y únicamente le solicitarán su autorización para recabar información del expediente sobre su atención medica secundario al procedimientos de artroplastía y de la administración de los medicamentos, lo cual requiere por su patología y es independiente a su participación en el estudio.

Existen instituciones u organismos mexicanos como la Secretaría de Salud, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos sanitarios (COFEPRIS), la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOETICA) o incluso el Comité de Ética en Investigación (CEI) de este hospital, que se encargan de vigilar el buen manejo de los datos personales y médicos que usted y los demás pacientes han autorizado para que sean utilizados en la realización de estudios de investigación como el presente. Estas instituciones u organismos pueden solicitar en cualquier momento a los investigadores de este estudio, la revisión de los procedimientos que se realizan con su información y con sus mediciones, con la finalidad de verificar que se haga un uso correcto y ético de los mismos; por lo que podrán tener



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

Documentos de Apoyo para los Investigadores

Confidencialidad y/o Privacidad.

La información personal y médica obtenida de usted en este estudio es de carácter confidencial y será utilizada únicamente por el equipo de investigación de este proyecto para analizar y complementar los resultados obtenidos y no estará disponible para ningún otro propósito. Esta información se conjuntará con la de otros participantes para realizar el presente estudio. Con la finalidad de mantener el anonimato, se le asignará un código para el uso de sus datos.

Si usted así lo decide, los investigadores responsables de este estudio le podrán informar a su médico tratante que usted ha aceptado participar en este estudio, para que la información que se obtenga sea incluida en su expediente clínico. Con esta finalidad, le pediremos que indique al final de este documento si está o no de acuerdo en lo anterior

Los resultados de este estudio podrán ser publicados con fines científicos en revistas especiales dirigidas al personal médico, de enfermería químicos e investigadores relacionados con el área de la salud con la finalidad identificar la eficacia y seguridad de los medicamentos ya descritos. También los resultados de este estudio podrán ser presentados en reuniones científicas en las que se discuten los nuevos hallazgos que se han obtenido de este y otros estudios relacionados con la salud y el tratamiento de pacientes con su mismo diagnóstico. Los datos clínicos de todas las participantes se presentarán de forma anónima y de tal manera que usted o cualquiera de las pacientes que participen en este estudio no podrán ser identificadas.

De acuerdo a la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y a Ley de Protección de Datos Personales del estado de San Luis Potosí, sus datos personales no podrán tratarse, transferirse o utilizarse para fines no descritos expresamente en este documento, a menos que sea estrictamente necesario para el ejercicio y cumplimiento de las atribuciones y obligaciones expresamente previstas en las normas que regulan la actuación de los investigadores responsables del estudio; se dé cumplimiento a un mandato legal; sea necesarios por razones de seguridad pública, orden público, salud pública o salvaguarda de derechos de terceros.

Cualquier otro uso que se requiera para el uso de sus datos o análisis o manejo de sus muestras y/o resultados de los análisis que se describen en este documento, deberá ser informado y solicitado con la debida justificación al Comité de Ética en Investigación de este Hospital, quien determinará la pertinencia de la solicitud y en su caso, autorizará un uso diferente para sus datos, muestras y/o productos derivados de sus muestras y/o resultados. Siempre en apego a los lineamientos y normas legislativos nacionales e internacionales y

Compromiso de respuesta a preguntas y dudas.

Usted tiene derecho a recibir la información sobre su participación en el estudio en cualquier momento. Se le entregará una copia de este consentimiento informado, firmada por el investigador responsable donde se incluyen sus datos de contacto y los datos del Comité de Ética en Investigación de este hospital para aclarar cualquier duda que pudiese surgir. Para realizar cualquier pregunta, duda o aclaración sobre este estudio usted podrá comunicarse con:

Dr. Marco Vinicio González Rubio

Jefe de la División de Paramédicos del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto
Av. Venustiano Carranza 2395,
Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,
Tel. (52-444) 8 34 27 62

Dr. Palacios Lee Sergio Armando

Departamento de **Geriatría**
Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto
Av. Venustiano Carranza 2395,
Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,
Tel: (52-444) 8 34 27 00 ext. 1700 Horario 08:00 a las 14:00 horas
Tel. celular (444) 6 66 47 87 Horario 07:00 a las 23:00 horas

QFB. Francisco Javier Arriaga García

Departamento de Paramédicos del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto
Av. Venustiano Carranza 2395,
Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,
Tel. (52-444) 8 34 27 01 ext. 1293 Horario 08:00 a las 14:00 horas

Si usted tiene alguna pregunta con respecto a sus derechos como participante en el estudio de investigación, también puede ponerse en contacto con una persona no involucrada con el equipo de investigadores de este estudio:

Dr. Emmanuel Rivera López

Presidente del Comité de Ética en Investigación
Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto
Av. Venustiano Carranza 2395,
Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,
Tel (52-444) 8 34 27 01, Ext. 1710

Aceptación del documento de Consentimiento Informado

Si usted desea participar de manera voluntaria en esta investigación, por favor proporcione su nombre, firma y fecha este documento en los espacios proporcionados en la parte inferior. Su firma significa que usted acepta lo siguiente:

1. Se me ha dado la información completa y adecuada en forma verbal y por escrito sobre el objetivo del estudio y me han explicado los riesgos y beneficios de participar en lenguaje claro.
2. Se me ha informado que puedo retirar mi consentimiento y terminar mi participación en este estudio en cualquier momento sin afectar mi derecho a recibir atención médica.
3. Es mi responsabilidad preguntar para aclarar cualquier punto que no entienda en relación a mi participación en este estudio. He hecho todas las preguntas a la persona que realiza el proceso de consentimiento y he recibido respuestas satisfactorias.
4. No he ocultado o distorsionado cualquier condición médica actual o cualquier antecedente médico relacionado con mi salud. He respondido todas las preguntas en relación a mi salud en forma precisa y verdadera.
5. Soy mayor de edad y legalmente capaz de dar este consentimiento.
6. Acepto participar en este estudio de manera voluntaria sin que me haya presionado u obligado. Entiendo que mi negación a participar o la discontinuación de mi participación en cualquier momento, no implicará penalidad o pérdida de beneficios a los que de otra forma tengo derecho.
7. Entiendo y estoy de acuerdo en que la información obtenida a partir del presente estudio puede ser utilizada para la publicación de estos resultados con fines académicos como parte de la divulgación científica y como apoyo a la práctica clínica, pero que en todo momento se utilizará un código asignado para mantener mi anonimato y la confidencialidad de mis datos.
8. Me han explicado que la información personal y clínica que he consentido en proporcionar, conservará mi privacidad y que se utilizará solo para los fines que deriven de este estudio.

Autorización para informar a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que mis resultados sean incluidos en mi expediente clínico.

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este estudio de investigación le informen a su médico tratante, el Dr. (a) Sergio Armando Palacios Lee, que ha aceptado participar en este estudio con el número de registro _____ ante el CEI de este hospital y para que los resultados obtenidos de las mediciones, sean incluidos en su expediente clínico para que puedan ser utilizados como referencia para su tratamiento por su médico tratante. Marque con una X su respuesta:

Sí, doy mi autorización a los investigadores para que informen a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que se incluyan mis resultados en mi expediente, de acuerdo a lo anterior mencionado y como me han explicado.

No doy mi autorización a los investigadores para que informen a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que se incluyan mis resultados en mi expediente, de acuerdo a lo anterior mencionado y como me han explicado.

Por medio del presente documento de consentimiento informado acepto participar en el estudio de investigación denominado "**Metamizol versus Paracetamol en dolor postoperatorios en el adulto mayor, Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado**", de manera libre y voluntaria.

NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL PACIENTE
FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

Documentos de Apoyo para los Investigadores

NOMBRE DEL TESTIGO 1		FIRMA DEL TESTIGO 1	
FECHA		PARENTESCO	
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 1			

NOMBRE DEL TESTIGO 2		FIRMA DEL TESTIGO 2	
FECHA		PARENTESCO	
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 2			

Dr. Sergio Armando Palacios Lee
(nombre y firma de quien obtiene el consentimiento informado)
CO-INVESTIGADOR

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Manifiesto al Investigador Principal, el Dr. (a) Marco Vinicio González Rubio que es mi voluntad revocar el consentimiento informado que he aceptado el día _____, para participar en el protocolo de Investigación titulado "**Metamizol versus Paracetamol en dolor postoperatorios en el adulto mayor, Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado**". Es mi derecho solicitar que mis datos clínicos y personales, así como los resultados de las pruebas que me han realizado hasta el momento sean eliminadas de esta investigación y ya no sean incluidas en los resultados finales y los reportes o publicaciones que se generarán de este estudio de investigación.

NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA DEL PACIENTE
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL TESTIGO 1	FIRMA DEL TESTIGO 1
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL TESTIGO 2	FIRMA DEL TESTIGO 2
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

ANEXO 5. CARTA DE APROBACIÓN DE COMITÉ DE ÉTICA



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P., a 23 de agosto de 2019

Dr. Marco Vinicio González Rubio, Director de tesis y responsable en HC.
Dr. Sergio Palacios Lee, Tesista.
División de Medicina Interna. Servicio de Geriátría.
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
PRESENTE.

Estimado Investigador:

Por este conducto se le comunica que el protocolo de investigación titulado: "**Metamizol versus paracetamol en dolor postoperatorio en el adulto mayor. Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado**", fue evaluado por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución, con registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427. El dictamen para este protocolo fue el siguiente:

APROBADO

El Comité de Ética en Investigación autoriza la vigencia de ejecución de este protocolo por 365 días naturales a partir de la fecha de emisión de este oficio de dictamen.

El investigador principal deberá comunicar a este Comité la fecha de inicio y término del proyecto, y presentar el informe final correspondiente. Asimismo, el Comité de Ética e Investigación podrá solicitar información al investigador principal referente al avance del protocolo en el momento que considere pertinente.

ANEXO 6. CARTA DE APROBACIÓN DE COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P., a 23 de agosto de 2019

Dr. Marco Vinicio González Rubio, Investigador principal
Dr. Sergio Palacios Lee, Tesista
PRESENTE.-

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado **"Metamizol versus paracetamol en dolor postoperatorio en el adulto mayor. Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado"**, fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:

APROBADO

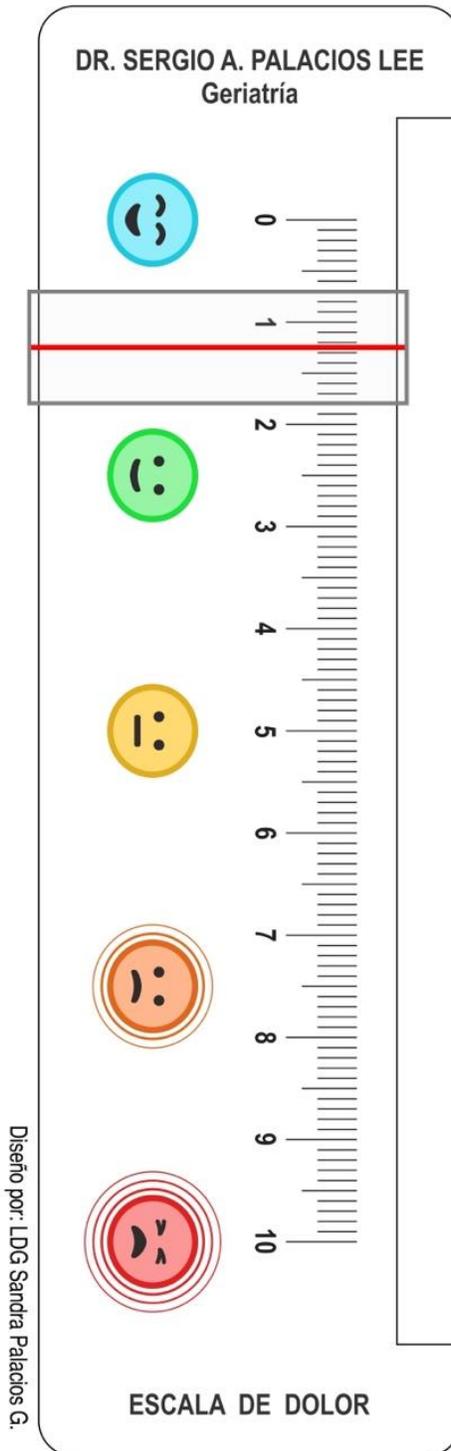
El número de registro es **78-19**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

La vigencia de ejecución de este protocolo es por 1 año a partir de la fecha de emisión de este oficio, de igual forma pido sea tan amable de comunicar a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación: la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe técnico final.

*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado.

Av. Venustiano Carranza No. 2395
Zona Universitaria
San Luis Potosí, S.L.P. C.P. 78290
Tel. 01 (444) 198-10-00
www.hospitalcentral.gob.mx
www.slp.gob.mx

ANEXO 7. INSTRUMENTO DE MEDICIÓN DEL DOLOR



BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Melzack R, Abbott FV, Zackon W, Mulder DE, Davis MW. Pain on a surgical ward: a survey of the duration and intensity of pain and the effectiveness of medication. *Pain* 29(1):67–72 (1987).
- ² McQuay H, Moore A, Justins D. Treating acute pain in hospital. *BMJ* 314(7093):1531–1535 (1997)
- ³ Raymond S. Sinatra, M.D., Ph.D.,* Jonathan S. Jahr, M.D.,† Lowell W. Reynolds, M.D. et al. Efficacy and Safety of Single and Repeated Administration of 1 Gram Intravenous Acetaminophen Injection (Paracetamol) for Pain Management after Major Orthopedic Surgery. *Anesthesiology* 2005; 102:822–31.
- ⁴ Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, 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(4):822–831 (2005)
- ⁵The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Risks of Agranulocytosis and Aplastic Anemia A First Report of Their Relation to Drug Use With Special Reference to Analgesics. *JAMA*, 1986, 256(13):1749-1757.
- ⁶ Koster HT, Avis HJ, Stevens MF, Hollmann MW (2012) Metamizole in postoperative pain management. *Ned Tijdschr Geneesk* 156(14):A4323 (2012)
- ⁷ Hamerschlak N, Maluf E, Biasi Cavalcanti A, et al. Incidence and risk factors for agranulocytosis in Latin American countries—the Latin Study: a multicenter study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:921–929
- ⁸ Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR. Population- based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med*. 2005;165:869–874.
- ⁹ Anderson F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med*. 2007;146:657–665.
- ¹⁰ Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *JAMA*. 1986;256:1749–1757.

- ¹¹ C Chaparro LE, Lezcano W, Alvarez HD, Joaqui W. Analgesic effectiveness of dipyron (metamizol) for postoperative pain after herniorrhaphy: a randomized, double-blind, dose response study. *Pain Pract* 12(2):142–147. (2012) doi:10.1111/j.1533- 2500.2011.00463.x
- ¹² Grundmann U, Wornle C, Biedler A, Kreuer S, Wrobel M, Wilhelm W. The efficacy of the non-opioid analgesics parecoxib, paracetamol and metamizol for postoperative pain relief after lumbar microdiscectomy. *Anesth Analg.* 2006;103:217–222,
- ¹³ Brodner G, Gogarten W, Van Aken H, et al. Efficacy of intravenous paracetamol compared to dipyron and parecoxib for postoperative pain management after minor-tointermediate surgery: a randomized, double-blind trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2011;28:125–132.
- ¹⁴ Kampe S, Warm M, Landwehr S, et al. Clinical equivalence of IV paracetamol compared to IV dipyron for postoperative analgesia after surgery for breast cancer. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22:1949–1954.
- ¹⁵ Korkmaz Dilmen O, Tunali Y, Cakmakkaya OS, et al. Efficacy of intravenous paracetamol, metamizol and lornoxicam on postoperative pain and morphine consumption after lumbar disc surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27:428–432.
- ¹⁶ Zukowski M, Kotfis K. Safety of metamizole and paracetamol for acute pain treatment. *Anestezjol Intens Ter* 41(3):170–175 (2009)
- ¹⁷ Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress HG, Langford R, Likar R, Raffa RB, Sacerdote P Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 8(4):287–313. (2008) doi: 10.1111/j.1533-2500.2008.00204.x
- ¹⁸ Organización Mundial de la Salud: O.M.S.: Chronic diseases and health promotion. [Internet]. [Consultado 16/06/2019]. Disponible en: <https://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>

- ¹⁹ Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum* 1995; 38(8):1134–41.
- ²⁰ Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(9):1207–13.
- ²¹ Indicadores de salud de los adultos mayores en México. *Salud Pública Mex* 1996; 38: 541-546.
- ²² Lozano-Ascencio R, Frenk-Mora J, González-Block MA. El peso de la enfermedad en adultos mayores, México 1994. *Salud Publica Mex* 1996; 38: 419-429.
- ²³ Pelaez-Ballesta I, Moreno Montoya J; et al. Epidemiology of the Rheumatic Disease in Mexico. A study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology. *J. Rheum.* 2011; 38 (Suppl 86):3-8.
- ²⁴ De Pavía-Mota E, Larios-González MG, Briceño-Cortés G. Manejo de la osteoartrosis en Medicina Familiar y Ortopedia. *Archivos en Medicina Familiar* 2005. Vol.7 (3)93-98.
- ²⁵ Miguel, B. P. Epidemiología. Actualización en Artroscopia. (2007).
- ²⁶ Esquinas, R. J. Cryokinetics in incipient gonarthrosis. *Fisioterapia*, 214-218. (2002).
- ²⁷ Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 2000; 133(8):635–46.
- ²⁸ L. Espejo Antúnez, M. Cardero Durán, B. et al; Efectos del ejercicio físico en la funcionalidad y calidad de vida en mayores institucionalizados diagnosticados de gonartrosis. *Revista española de geriatría y gerontología*, 49.Núm. 04. (2012).
- ²⁹ National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. Royal College of Physicians, 2008.
- ³⁰ United States Bone and Joint Initiative. The burden of musculoskeletal diseases in the United States. 2nd ed. American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2011

- ³¹ Gupta S, Hawker GA, Laporte A, Croxford R, Coyte PC. The economic burden of disabling hip and knee osteoarthritis (OA) from the perspective of individuals living with this condition. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1531-7.
- ³² Durán-Arenas L, Sánchez R, Vallejo M, Carreón J, Franco F. Financiamiento de la atención a la salud de la población de la tercera edad. *Salud Pública Mex.* 1996; 38: 501-512.
- ³³ Bustos Villarreal, JM. Vargas Sanchez G. Ruvalcaba Ledezma JC. Gonarthrosis Prevalence in the Elderly, its Associated Factors and Degrees of Disability. *Biomed. & Pharmacol. J.*, Vol. 7(2), 411-415 (2014)
- ³⁴ Krilgren JH, L. J. Radiological assesment of osteoarthritis. *Ann Rheums Diss.* Dec; 16(4):494–502. (1957).
- ³⁵ Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G, et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59:1207-13.
- ³⁶ David T. Felson. The epidemiology of knee osteoarthritis: Results from the framingham osteoarthritis study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1990; 20:42 50.
- ³⁷ Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 2008; 58(1):26–35.
- ³⁸ Macías-Hernández SI, et al. Prevalence of Clinical and Radiological Osteoarthritis in Knee, Hip, and Hand in an Urban Adult Population of Mexico City. *Reumatol Clin.*2018.
<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.06.001>
- ³⁹ Murphy LB, Helmick CG, Schwartz TA, Renner JB, Tudor G, Koch GG, et al. One in four people may develop symptomatic hip osteoarthritis in his or her lifetime. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 1372-9.
- ⁴⁰ Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89: 780- 5

-
- ⁴¹ Hart A, Bergeron SG, Epure L, Huk O, Zukor D, Antoniou J. Comparison of US and canadian perioperative outcomes and hospital efficiency after total hip and knee arthroplasty JAMA Surg 2015; 150: 990-8.
- ⁴² National Hip Fracture Database (NHFD) annual report. www.nhfd.co.uk (2015).
- ⁴³ National Joint Registry of England and Wales. REFERENCE INCOMPLETE (2011– 14).
- ⁴⁴ Hart A, Bergeron SG, Epure L, Huk O, Zukor D, Antoniou J. Comparison of US and canadian perioperative outcomes and hospital efficiency after total hip and knee arthroplasty JAMA Surg 2015; 150: 990-8.
- ⁴⁵ Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, Dahan A, et al; Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, and oxycodone). Pain Pract 8(4):287–313. (2008) doi: 10.1111/j.1533-2500.2008.00204.x
- ⁴⁶ Richard H. Browon. Statics in Medicine. Vol. 14, 1937-1940 (1995).
- ⁴⁷ Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud [Internet]. [Consultado 02/07/19].
Disponible:<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>.
- ⁴⁸ Declaración de Helsinki. WMA DECLARATION OF HELSINKI – ETHICAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS [Internet]. [consultado 02/07/19]. disponible: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
- ⁴⁹ Diario Oficial de la Federación. NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos [Internet]. [Consultada 02/07/19]. Disponible: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013
- ⁵⁰ Mattia C, Coluzzi F. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). Minerva Anesthesiol 2009;75:664-53.

-
- ⁵¹ Edwards J, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ, Derry S. Single dose dipyrone for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 9:CD003227.
- ⁵² Levy M, Zylber-Katz E, Rosenkranz B. Clinical pharmacokinetics of dipyrone and its metabolites. *Clin Pharmacokinet.* 1995;28:216–234.
- ⁵³ IAAAS study group. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *JAMA.* 1986;256:1749–1757.
- ⁵⁴ Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;60:821–829.
- ⁵⁵ Girard, P., Sourdet, S., Cantet, C., de Souto Barreto, P. and Rolland, Y. (2019), Acetaminophen Safety: Risk of Mortality and Cardiovascular Events in Nursing Home Residents, a Prospective Study. *J Am Geriatr Soc*, 67: 1240-1247. doi:[10.1111/jgs.15861](https://doi.org/10.1111/jgs.15861).
- ⁵⁶ Kelly SJ, Moran JL, Williams PJ, et al. Haemodynamic effects of parenteral vs enteral paracetamol in critically ill patients: a randomised controlled trial. *Anaesthesia.* 2016;71:1153- 1162. doi:10.1111/anae.13562.
- ⁵⁷ Delbos A, Boccard E. The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 279–86
- ⁵⁸ C. Remy, E. Marret* and F. Bonnet. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Anaesthesia* 94 (4): 505–13 (2005) doi:10.1093/bja/aei085
- ⁵⁹ Cody C. Wyles, Mario Hevesi, Eleanor R. Trousdale, et al; The 2018 Chitranjan S. Ranawat, MD Award: Developing and Implementing a Novel Institutional Guideline Strategy Reduced Postoperative Opioid Prescribing After TKA and THA. *Clin Orthop Relat Res* (2019) 477:104-113.
- ⁶⁰ Hurley R, Wu C. Acute postoperative pain. In: Miller RD. *Miller's anesthesia.* 7th ed. EU: Churchill Livingstone; 2009.
- ⁶¹ McPherson ML. *Desmistifying opioid conversion calculations.* EUA: Amer Soc of Health System; 2009.



⁶² Mercadante S, Arcuri E. Pharmacological management of cancer pain in the elderly. *Drugs Aging* 2007;24:761-76. DOI: 10.2165/00002512-200724090-00004

⁶³ Noguera Rodríguez, A. Estabilidad y compatibilidad del Metamizol en jeringa y mezclas intravenosas. *Farm Hosp* 1999; 23:103-108.

⁶⁴ Kwiatkowski, Jennifer L. Extended stability of intravenous acetaminophen in syringes and opened vials. *Am J Health-Syst Pharm*. Vol 69 Nov 15, 2012