



Eficacia de la asociación dipirona-meperidina en disminuir la necesidad de opioide en dolor agudo posterior a cirugía abdominal

Efficacy of the Association of Dipyrone and Meperidine in Decreasing the Need of Opioid in Acute Postoperative Pain after Abdominal Surgery

Héctor J. Meléndez*, José Rafael Ramos**

Recibido: febrero 13 de 2009. Enviado para modificaciones: enero 27 de 2010. Aceptado: marzo 15 de 2010.

RESUMEN

Introducción. La principal preocupación de los pacientes que van a ser intervenidos es el dolor agudo postoperatorio, en cuyo manejo los opioides son los fármacos más recomendados, aunque sus efectos secundarios han limitado su uso. En nuestro medio, su manejo lo realizan los médicos generales o los cirujanos, con uso prevalente de la dipirona y resultados subóptimos. Una alternativa segura sería la adición a la dipirona de meperidina, obteniéndose así una adecuada alternativa para su manejo por parte de médicos no especialistas, sin los efectos adversos.

Objetivo. Determinar si la adición de dipirona a la meperidina disminuye en 50 % las necesidades del opioide en el manejo eficaz del dolor agudo postoperatorio.

Métodos. Se llevó a cabo un ensayo clínico controlado con 107 pacientes distribuidos en dos grupos. Se usaron dosis de 0,5 mg/kg de meperidina más 2,5 g de dipirona (n = 57), compara-

ABSTRACT

Introduction. The main concern of patients who undergo surgery is postoperative pain, for which opioids are the most common medication used even though their side effects limit their use. In Colombia, pain is managed by general practitioners or surgeons who mainly use dipyrone with suboptimal results. A safe alternative with minimal side effects could be the addition of meperidine to dipyrone which could be used by non specialists.

Objective. To determine if the addition of meperidine to dipyrone decreases in 50 % the opioid requirements to achieve an effective postoperative pain management.

Methods. A controlled clinical trial with 107 patients distributed in two groups was performed. The study group received 0.5 mg per kilogram of meperidine plus 2.5 g of dipyrone (n = 57), and the control group received the usual dose of 1 mg per kilogram of meperidine (n = 50). Postoperative

* Médico anesthesiólogo, MSc, profesor asociado de postgrado de Anestesiología, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia. melendez@uis.edu.co

** Médico anesthesiólogo, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

das con la dosis usual de meperidina de 1 mg/kg ($n = 50$). El dolor agudo postoperatorio se evaluó según escala visual análoga.

Resultados. La incidencia del dolor agudo postoperatorio fue de 28 % en el grupo intervenido y de 26,32 % en el control. El riesgo relativo (RR) fue mayor en el grupo intervenido ($RR = 1,06$; $IC95\% 0,57-1,98$), sin diferencias entre ellos. La incidencia de efectos secundarios presentó mayores riesgos absolutos en el grupo control, con una diferencia significativa ($p = 0,0055$).

Conclusiones. La mezcla de dipirone más meperidina nos permite disminuir en 50 % la necesidad de opioide, con menos efectos adversos, sin que el control del dolor agudo postoperatorio sea eficaz.

Palabras clave: Dolor postoperatorio, meperidina, dipirone, ensayos clínicos como asunto (Fuente: DeCS, BIREME)

INTRODUCCIÓN

En 57 % de los pacientes que van a ser intervenidos quirúrgicamente, su principal preocupación es el dolor agudo postoperatorio (1). Este dolor presenta complicaciones respiratorias, cardiovasculares y digestivas, entre otras, prolonga la estancia hospitalaria y aumenta los costos.

A escala mundial, los opioides, y en especial la morfina, son los fármacos más usados para el control del dolor agudo postoperatorio, pero los efectos secundarios, tipo depresión respiratoria, náuseas, vómito, estreñimiento y retención urinaria, han limitado su uso (2). En Colombia no se puede decir lo mismo, pues agregadas a lo anterior tenemos la falta de disponibilidad y oportunidad de la morfina, y la poca disponibilidad de personal idóneo en las salas de recuperación, que refieren temor al usarlo (3).

En la actualidad, el manejo del dolor agudo postoperatorio con tratamiento multimodal, mezclando opioides con no opioides, ha demostrado disminución de la necesidad de los opioides; no obstante, los estudios con este tipo de terapia han sido controversiales en cuanto a la disminución significativa de los efectos adversos derivados de su uso, aunque sí han logrado reducir en forma importante los costos del tratamiento (4).

pain was assessed with the visual analog scale (VAS).

Results. The incidence of acute postoperative pain was 28 % in the study group and 26.3 % in the control group. The relative risk (RR) was higher in the study group ($RR = 1.06$; confidence interval 95 % 0.57-1.98), without difference between them. The incidence of side effects had a higher RR in the control group with a significant difference ($p = 0.0055$).

Conclusions. The combination of dipyrone and meperidine allows a 50 % reduction in the need of opioid with lesser side effects. However, postoperative pain was not effectively controlled.

Keywords: Pain, postoperative, meperidine, dipyrone, clinical trial (Source: MeSH, NLM)

INTRODUCTION

Pain management is the main concern in 57 % of patients that undergo surgery (1). Pain can produce pulmonary, cardiac and gastrointestinal complications among the others, and lengthens hospital stay and increases costs.

Worldwide opioids and specifically morphine are the most common medications used for postoperative pain management, but their side effects, respiratory depression, nausea, vomiting, constipation and urinary retention have limited their use (2). In Colombia low availability of morphine, in addition of fearful poorly trained personnel in recovery rooms has minimized opioid use (3).

Currently, multimodal pain management combining opioids with non opioids has demonstrated a decrease in opioid requirement. However, trials with this type of therapy have been controversial in the magnitude of side effects reduction, although they have shown significant reductions in treatment costs (4).

In Colombia, acute postoperative pain management most commonly is done by general practitioners or surgeons which has led to suboptimal results and only when difficulties to manage appear, specialists are consulted.

En nuestro medio, el manejo del dolor agudo postoperatorio lo realizan, en su mayoría, médicos generales o cirujanos, lo cual ha llevado a un manejo subóptimo del dolor, y sólo cuando éste se vuelve de difícil manejo consultan al especialista.

Motivados por lo anterior y el uso prevalente de la dipirona (5,6,7), su bajo costo y un estudio piloto realizado por nosotros, en el cual la asociación de dipirona (2,5 g) con meperidina (0,5 mg/kg) mostró una efectividad de 75 % y una disminución de 60 % de los efectos adversos, como náuseas y vómito, nos propusimos llevar a cabo este ensayo clínico controlado con el objetivo de probar su eficacia y, además, tener una adecuada alternativa para el manejo del dolor agudo postoperatorio por médicos no especialistas, sin el temor a efectos adversos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico controlado doblemente enmascarado. Se incluyeron pacientes entre 15 y 75 años, con puntaje I-II de la American Society of Anesthesiologists (ASA), sometidos a laparotomía por cirugía general o ginecológica bajo anestesia regional o general. Se excluyeron personas con alteraciones de la comunicación, inestables, con catéter peridural, con contraindicaciones para los fármacos propuestos o con historia previa de adicción a opiáceos.

El dolor se midió por medio de la escala visual análoga, que ya ha sido ampliamente validada, en la cual se considera como dolor agudo postoperatorio cuando se encuentran valores de 4 o mayores (8).

La muestra se calculó con base en un estudio previo en nuestro medio que mostró una incidencia de dolor agudo postoperatorio de 37 % (3) y bajo la hipótesis de la bioequivalencia para proporciones, utilizando los siguientes parámetros: con 0,5 mg/kg de meperidina más 2,5 g de dipirona, se obtiene igual eficacia en el control del dolor agudo postoperatorio que utilizando 1 mg/kg de meperidina; calculando un error tipo I de 5 % (significancia de 95 %) y un error tipo II de 10 % (poder de 90 %); si se considera una diferencia de 50 % en el consumo del opiáceo para considerar los tratamientos como clínica-

The results of a pilot study performed by us, in which the combination of dipyrrone (2.5 g) and meperidine (0.5 mg per kilogram) showed an effectiveness of 75 % with a decrease of 60 % in side effects like nausea and vomiting in addition to the prevalent use of dipyrrone (5,6,7), with its low cost and the scenario of pain management described above; led us to develop this controlled clinical trial to confirm its efficacy to propose it as a good alternative with minimal side effects for pain management by non specialists.

MATERIALS AND METHODS

A double-blind controlled clinical trial was performed. Patients with ages between 15 and 75 years with an ASA score of I-II scheduled for gynecological or general surgery laparotomy under regional or general anesthesia were included. Exclusion criteria were: existence of communication problems, hemodynamic instability, indwelling epidural catheters, contraindication for the medications studied, or history of addiction to opioids.

Pain was assessed with the visual analog scale which has been well validated in which acute postoperative pain is considered to be 4 and above (8).

The sample size was calculated based on a previous study in Colombia which showed an incidence of 37 % of acute postoperative pain (3) and using the bioequivalence hypothesis of proportions. The following statement was used:

With 0.5 mg per kilogram of meperidine in addition to 2.5 g of dipyrrone the same efficacy in acute pain management is achieved than using 1 mg per kilogram of meperidine in addition to 2.5 g of the dipyrrone; calculating for a type I error of 5 % (95 % significance) and a type II error of 10 % (90 % power); if a 50 % difference in the use of opioids to consider that the treatments are clinically equivalent and a true difference of 10 % between them, then 58 patients for group would be needed.

mente equivalentes y una diferencia verdadera de 10 % entre los dos tratamientos equivalentes, se requerían de 58 pacientes por grupo.

Se hizo una distribución aleatoria por bloques, con el fin de garantizar homogeneidad en el tamaño de los grupos. Se generó una tabla de números aleatorios y se hizo la asignación mediante una central.

El auxiliar de la investigación preparaba la medicación y, utilizando una jeringa protegida con igual volumen (20 ml) con el fin de garantizar el enmascaramiento, la entregaba al anesthesiólogo de la sala (igualmente, enmascarado) y lo administraba al momento de iniciar el cierre de la piel. Seguidamente, se ordenaba y dejaba la dosis correspondiente según el protocolo, para ser administrada cada 6 horas hasta cumplir 24 horas. Estos medicamentos fueron preparados y entregados a la jefe de la clínica del dolor encargada de administrar los medicamentos y realizar el seguimiento.

Antes de administrar las dosis subsiguientes, se evaluaba la intensidad del dolor y los posibles efectos secundarios de los fármacos. Si el paciente refería dolor antes de corresponderle la nueva dosis, se manejaba según el protocolo de rescate analgésico, utilizando dosis de 0,25 mg/kg de meperidina; si a los 15 minutos persistía el dolor, se administraba una dosis similar de meperidina; si el dolor agudo postoperatorio era persistente, se solicitaba valoración por la clínica de dolor.

Todos los pacientes recibieron (si no tenían contraindicación) 4 mg de dexametasona combinados con 20 mg de metoclopramida o 4 mg de ondansetrón, con el objetivo de disminuir la incidencia de náuseas o vómito, efecto adverso muy frecuente de la meperidina. La elección de estos medicamentos estuvo sujeta a su disponibilidad, y su administración u omisión se registró en el instrumento diseñado para tal fin.

Los datos registrados en el instrumento se digitaron en una base de datos previamente codificada en el programa Excel 2007. Las variables cuantitativas se describieron con medidas de tendencia central y de dispersión; se agruparon y se construyeron tablas de frecuencia. Las variables cualitativas se describieron en porcentajes, con su intervalo de

A randomized block allocation was performed to guarantee homogeneity in the group size. A random number table was generated and assigned centrally.

The research assistant prepared the medication using a concealed syringe with the same volume (20 ml) to ensure blinding, and delivered it to the anesthesiologist who was blinded. The blinded medication was to be administered when skin closure was begun. Afterwards the medication was prescribed according to protocol every 6 hours for 24 hours. The prepared syringes were delivered to the pain clinic nurse responsible of administering the medications and performing the follow up.

Before administering subsequent doses, pain intensity was assessed as well as the side effects of the medications. If the patient complained of pain before the scheduled dose, rescue analgesic was provided, using a dose of 0.25 mg per kg of meperidine to be repeated if pain persisted 15 minutes later. If pain was not controlled an assessment by the pain clinic staff was requested.

All patients received 4 mg of dexamethasone with 20 mg of metoclopramide or 4 mg of ondansetron to decrease the incidence of nausea and vomiting, a very common side effect of meperidine. The choice of these medications was subject to availability and their administration was recorded in the instrument designed for this purpose.

The data recorded in the instrument was analyzed in a Microsoft Excel 2007 table specifically coded. Quantitative variables were described with central trends and dispersion measurements; they were grouped and a frequency table was built. Qualitative variables were described as percentages with their confidence intervals; and quantitative variables were described using averages, medians, standard deviations and their respective confidence intervals (9).

Baseline demographics and clinical characteristics of the patients in the two groups were

confianza; las cuantitativas se describieron utilizando promedios, mediana, desviación estándar y su respectivo intervalo de confianza (9).

Se analizaron las características de base y clínicas de los individuos de los diferentes grupos, para verificar si eran comparables; luego, se verificó la distribución normal de cada una. Se plantearon pruebas de hipótesis para evaluar las diferencias tanto para las variables continuas como para las dicotómicas o cualitativas.

Las características clínicas de las pacientes se describieron usando medias y proporciones, y su respectivo intervalo de confianza al 95 % (IC95 %). La prueba exacta de Fischer y la de la t de Student, con su significancia al 0,05, se usaron para evaluar las diferencias entre las variables dicotómicas y continuas, respectivamente. Las diferencias entre más de dos subgrupos se evaluaron con la prueba de ANOVA. Se hizo un análisis bivariado y multivariado, calculando el riesgo relativo (RR) como medida de impacto. Se asumieron como diferencias estadísticamente significativas aquéllas en las cuales el valor de p era inferior a 0,05 (10,11). El análisis se hizo con el paquete estadístico Stata 9.0 (12).

RESULTADOS

El presente estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario de Santander; fue aprobado por el comité de ética interinstitucional de Universidad Industrial de Santander-Hospital Universitario de Santander y fue autorizado mediante el consentimiento firmado por todos los participantes.

Se incluyeron 107 pacientes distribuidos en los dos grupos (intervenido, n = 50, y control, n = 57), lo cual equivalió a 91 % de la muestra calculada; se presentó una pérdida de seguimiento del 5 % 12 horas después de la cirugía. Estas pérdidas se dieron por falta de seguimiento del protocolo, vómito persistente o retiro voluntario. Los dos grupos no presentaron diferencias estadísticamente significativas en sus características basales. La edad promedio fue de 40 años, el peso promedio fue de 62 kg y la media del índice de masa corporal fue de 26 (tabla 1).

analyzed to verify if they were comparable and thereafter a normal distribution of each of them was done. Hypotheses tests were performed to assess the differences for both the continuous as well as dichotomous or qualitative variables.

The clinical characteristics of the patients are described using means and portions and their respective 95 % confidence interval (IC 95 %). Fisher's exact test and Student's T test with 0.05 significance were used to assess the differences between dichotomous and continuous variables respectively. The differences between more than two subgroups were tested with ANOVA. A two and multiple variable analysis was performed calculating the relative risk (RR) as an impact measurement. Statistically significant differences were considered as those in which the p-value was below 0.05 (10,11). The analysis was done with STATA 9.0 statistical analysis software (12).

RESULTS

This study was done in the Hospital Universitario de Santander and was approved by the inter-institutional Hospital Universitario de Santander- Universidad Industrial de Santander ethics committee and had signed informed consent by all enrolled patients.

The 107 patients were distributed two groups (study group n = 50, control group n = 57) which was 91 % of the calculated sample. Five percent of the patients were lost for follow-up 12 hours after surgery. These losses were due to protocol violations, persistent vomiting or voluntary dismissal. The two groups did not show any statistically significant difference in baseline characteristics. Average age was 40 years, average weight was 62 kg and the mean body mass index was 26 (table 1).

Tabla 1. Características generales de los pacientes

	Grupo I n=50	Grupo C n=57	P
Edad media (años)	40,2	41,1	0,6798
Peso promedio (kg)	62,2	63,2	0,4548
IMC, media	23,3	23,6	0,503
	% (n)	% (n)	
Masculino	24 (12)	21,05 (12)	0,715
Soltero	9 (18)	7,02 (4)	0,583
Sin enfermedad concomitante	74 (37)	63,2 (36)	0,229
ASA 1	74 (37)	63,2 (36)	
ASA 2	26 (13)	31,6 (18)	0,120
ASA 3	0	5,3 (3)	
Cirugía urgente	86 (43)	77,2 (44)	0,244
Cirugía ginecológica	50 (25)	35,1 (20)	0,119
Cirugía general	50 (25)	64,9 (37)	
Anestesia regional	71 (36)	79,0 (45)	0,403
Anestesia general	28 (14)	21,1 (12)	
En forma de gas:			
Isorano	12 (6)	5,26 (3)	0,340
Sevorano	16 (8)	15,79 (9)	
Opioides intraoperatorios	6 (3)	14,04 (8)	0,172

Grupo I: grupo intervenido (0,5 mg/kg de meperidina más dipirona); Grupo C: grupo control (1 mg/kg de meperidina); IMC: índice de masa corporal

La incidencia del dolor agudo postoperatorio, a las 6 horas, fue de 28 % en el grupo intervenido y de 26,32 % en el control. El riesgo relativo fue mayor en el grupo intervenido (RR = 1,06; IC95 % 0,57-1,98), sin diferencias entre ellos (tabla 2).

Tabla 2. Riesgos absolutos y relativos del dolor agudo postoperatorio según el grupo

Grupo	Riesgo absoluto (%) IC 95 %	Riesgo relativo (%) IC 95 %	P
Control	28 (15,1-40,8)	1	
Study group	26,3 (14,5-38,1)	1,1 (0,57-1,98)	0,845

Grupo intervenido: 0,5 mg/kg de meperidina más 2,5 g de dipirona; grupo control: 1 mg/kg de meperidina IC: Intervalo

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients

	Group I n=50	Group C n=57	P
Average age (years)	40.2	41.1	0.6798
Average weight (kg)	62.2	63.2	0.4548
Body mass index (BMI) median	23.3	23.6	0.503
	% (n)	% (n)	
Male	24 (12)	21.05 (12)	0.715
Single	9 (18)	7.02 (4)	0.583
Absence of comorbidity	74 (37)	63.2 (36)	0.229
ASA I	74 (37)	63.2 (36)	
ASA II	26 (13)	31.6 (18)	0.120
ASA III	0	5.3 (3)	
Urgent surgery	86 (43)	77.2 (44)	0.244
Gynecological surgery	50 (25)	35.1 (20)	0.119
General surgery	50 (25)	64.9 (37)	
Regional anesthesia	71 (36)	79.0 (45)	0.403
General anesthesia	28 (14)	21.1 (12)	
Inhaled anesthetic:			
Isoflurane	12 (6)	5.26 (3)	0.340
Sevoflurane	16 (8)	15.79 (9)	
Opioides intraoperatorios	6 (3)	14.04 (8)	0.172

Group I: study group (0.5 mg per kilogram of meperidine plus dipyrone); group C: control group (1 mg per kilogram of meperidine)

Postoperative acute pain incidence at 6 hours was 28 % in the study group and 26.32 % in the control room. The relative risk was higher in the study group (RR = 1.06; CI95 % 0.57-1.98), without a difference between them (table 2).

Table 2. Absolute and Relative Risks of Postoperative Acute Pain According to the Group

Group	Absolute risk (%) CI 95 %	Relative risk (%) CI 95 %	P
Control	28 (15.1-40.8)	1	
Study group	26.3 (14.5-38.1)	1.1 (0.57-1.98)	0.845

Study group: (0.5 mg per kilogram of meperidine plus dipyrone); control group (1 mg per kilogram of meperidine). CI: confidence interval

A pesar de no haberse encontrado diferencias significativas en las características basales ($p = 0,119$), se analizaron la relación del dolor agudo postoperatorio según el tipo de cirugía realizada y su intensidad esperada (moderada o grave)(13), sin evidenciarse diferencias significativas ($p = 0,477$). El análisis según la intensidad del dolor agudo postoperatorio esperado (según tipo de cirugía, moderado a grave) y el observado a las 6 horas tampoco evidenciaron diferencias significativas ($p = 0,871$ y $0,714$) (tablas 3, 4 y 5).

Tabla 3. Relación entre tipo de cirugía y grupos*

Tipo de cirugía	Frecuencia % (N)	
	Control	Intervenido
Cirugía general		
Laparotomía exploratoria ²	28,1 (16)	18,0 (9)
Colecistectomía más exploración de vías biliares ¹	35,1 (20)	32,0 (16)
Cierre de colostomía ²	1,8 (1)	0,0 (0)
Ginecológica		
Histerectomía ²	31,6 (18)	42,0 (21)
Cistopexia ²	1,8 (1)	0 (0)
Tumor de ovario ²	1,8 (1)	8,0 (4)

* $p = 0,119$; ¹: dolor predicho, moderado; ²: dolor predicho, intenso

Tabla 4. Distribución de dolor predicho según tipo de cirugía y grupo

Intensidad de dolor predicho	Frecuencia % (N)		
	Grupo		
	Control	Intervenido	P
Moderado	38,6 (22)	32 (16)	0,477
Intenso	61,4 (35)	68 (34)	

Tabla 5. Evaluación entre dolor predicho y dolor agudo postoperatorio según grupo

Intensidad de dolor predicho	% (n)		P
	Control	Intervenido	
Moderado	22,7 (5)	25 (4)	0,871
Intenso	17,1 (6)	20,5 (7)	0,714

Even though there were no significant differences in baseline characteristics ($p = 0.119$), the relationship of postoperative acute pain according to the surgery performed and the expected pain severity (moderate or severe) (13) was analyzed finding no significant differences ($p = 0.477$). The analysis according to the severity of expected pain (moderate or severe) and that assessed at 6 hours did not show any significant difference ($p = 0.871$ and $p = 0.714$) (tables 3,4 and 5).

Table 3. Relationship between Type of Surgery and Groups*

Type of surgery	Frequency % (N)	
	Control	Study group
General surgery		
Exploratory laparotomy	28.1 (16)	18.0 (9)
Cholecystectomy and bile duct exploration ¹	35.1 (20)	32.0 (16)
Colostomy closure ²	1.8 (1)	0.0 (0)
Gynecological		
Hysterectomy ²	31.6 (18)	42.0 (21)
Cystopexy ²	1.8 (1)	0 (0)
Ovarian tumor ²	1.8 (1)	8.0 (4)

* $p = 0.119$; ¹: moderate predicted pain; ²: severe predicted pain

Table 4. Distribution of Predicted Pain According to the Type of Surgery and Group

Predicted pain severity	Frequency % (N)		
	Group		
	Control	Study	P
Moderate	38.6 (22)	32 (16)	0.477
Severe	61.4 (35)	68 (34)	

Table 5. Evaluation between Predicted and Observed Acute Postoperative Pain According to Group

Type of pain according to surgery	% (n)		P
	Control	Study	
Moderate	22.7 (5)	25 (4)	0.871
Severe	17.1 (6)	20.5 (7)	0.714

Durante los periodos evaluados, el riesgo absoluto y RR de dolor agudo postoperatorio fueron mayores en las primeras 18 horas en el grupo intervenido, pero sin diferencias significativas entre los dos grupos. Los valores de dolor agudo postoperatorio máximo fueron mayores en las primeras 6 horas en el grupo intervenido, en los siguientes intervalos fue igual y a las 24 horas no se presentó en el grupo intervenido (tabla 6).

During the observed time, the absolute and relative risk of pain were higher in the first 18 hours in the study group, but did not reach statistically significant difference. The maximum pain measured in the first 6 hours was higher in the study group and in the next time intervals it was the same and at 24 hours, pain was absent in the study group (table 6).

Tabla 6. Riesgo absoluto y relativo del dolor agudo postoperatorio en 24 horas según grupo*

Dolor a las	Riesgo absoluto IC 95 %		Riesgo relativo IC 95 %	
	Control	Intervenido	Riesgo relativo, Grupo A=1	
	C	I	I vs. C	Valor p
6 horas	26,3 (14,5-38,1)	28 (15,1-40,8)	1,1 (0,57-1,98)	0,845
12 horas	11,3 (2,5-20,1)	14,5 (4,2-24,9)	1,3 (0,46-3,5)	0,624
18 horas	3,7 (-1,4-8,7)	13,0 (2,9-23,1)	3,4 (-1,5-9)	0,091
24 horas	3,7 (-1,5-9)	0	/	0,183

Grupo intervenido: 0,5 mg/kg de eperidina más dipirona; grupo control: 1 mg/kg de meperidina *Se hizo con pacientes en quienes se pudo realizar seguimiento por 24 horas (GI=47 y GC=57)

Table 6. Absolute and Relative Risk during 24 Hours Postoperative According to the Group*

Pain at	Absolute risk CI 95 %		Relative risk IC 95 %	
	Control	Study group	Relative risk, Group A=1	
	C	I	I Vs. C	Valor p
6 hours	26.3 (14.5-38.1)	28 (15.1-40.8)	1.1 (0.57-1.98)	0.845
12 hours	11.3 (2.5-20.1)	14.5 (4.2-24.9)	1.3 (0.46-3.5)	0.624
18 hours	3.7 (-1.4-8.7)	13.0 (2.9-23.1)	3.4 (-1.5-9)	0.091
24 hours	3.7 (-1.5-9)	0	/	0.183

Study group: (0.5 mg per kilogram of meperidine plus dipyrone); group II: control group (1 mg per kilogram of meperidine). CI: confidence interval. *Calculated in patients in whom, follow up was completed for 24 hours (Group I=47 y Group II=57)

El tiempo promedio de rescate fue de 125 y 94 minutos en los grupos intervenido y control, respectivamente, sin diferencias significativas ($p = 0,449$). En las primeras 6 horas, el grupo intervenido presentó mayor riesgo absoluto de rescate analgésico (26 % vs. 24,56 %) y RR (1,05) pero sin diferencias significativas ($p = 0,861$) (tabla 7).

The average time for rescue dose was 125 and 94 minutes in the study and control group respectively, without significant differences ($p=0.449$). In the first 6 hours, the study group had a higher absolute risk of rescue dose requirement (26 % vs. 24.56 %) and relative risk (1.05) without significant differences ($p =0.861$) (table 7).

Tabla 7. Rescate del dolor agudo postoperatorio según grupo y tiempo

Horas al rescate	Número de pacientes rescatados		Riesgo absoluto IC 95 %		Riesgo relativo IC 95 %	
	Grupo		Control	Intervenido	RR Grupo A=1	
	C	I	C	I	I Vs. C	Valor p
6	15	15	26,3 (15-38)	30 (17-43)	1,1 (0,62-2,09)	0,845
12	1	5	1,8 (-1,8-5,6)	10 (1,4-19)	5,4 (0,65-44)	0,074
18	1	5	3,7 (-1,4-8,7)	13 (2,9-23,1)	3,4 (-1,5-9)	0,091
24	1	0	3,7 (-1,5-9)	0	/	0,183

Table 7. Pain Management Rescue According to a Group and Time

Hours at rescue	Patients requiring rescue		Absolute risk CI 95 %		Relative risk CI 95 %	
	Group		Control	Study group	RR Group A=1	
	C	I	C	I	I Vs. C	p value
6	15	15	26.3 (15-38)	30 (17-43)	1.1 (0.62-2.09)	0.845
12	1	5	1.8 (-1.8-5.6)	10 (1.4-19)	5.4 (0.65-44)	0.074
18	1	5	3.7 (-1.4-8.7)	13 (2.9-23.1)	3.4 (-1.5-9)	0.091
24	1	0	3.7 (-1.5-9)	0	/	0.183

La incidencia de efectos adversos presentó mayor riesgo absoluto en el grupo control, con diferencia significativa ($p = 0,0055$). El mareo fue el efecto secundario de mayor incidencia en el grupo intervenido, aunque sin diferencias significativas. Los demás efectos presentaron RR mayores y significativos en el grupo control, exceptuando la depresión respiratoria (tabla 8).

The control group had a significant difference of absolute risk of developing higher incidence of side effects ($p = 0.0055$). Dizziness was the side effect with higher incidence in the study group without significant difference. The other side effects had higher relative risks with statistically significant difference in the control group except respiratory depression (table 8).

Tabla 8. Efectos secundarios y riesgos según grupo

Efecto adverso	Riesgo absoluto %		Relativo C vs. I	
	Intervenido	Control	Riesgo grupo I=1	
	A	B	RR IC 95 %	p
Ninguno	35,1	12	0,34 (0,14-0,78)	0,005
Náuseas	14,0	35,1	0,40 (0,16-0,86)	0,012
Mareo	28,0	24,6	1,14 (0,6-2,15)	0,664
Vómito	5,3	44	0,15 (0,04-0,48)	0,001
Depresión respiratoria	0	2	0	0,356
Total	Riesgo absoluto IC 95 %		Riesgo relativo IC 95 %	
Grupo intervenido	64,9 % (52,1-77,6)		1	
Grupo control	88 % (78-97)		1,35 (1,09-1,68)	

Table 8. Side Effects According to Group

Side effect	Absolute risk %		Relative risk C vs. I	
	Study group	Control	I=1	
	A	B	RR IC 95 %	p
None	35.1	12	0.34 (0.14-0.78)	0.005
Nausea	14.0	35.1	0.40 (0.16-0.86)	0.012
Dizziness	28.0	24.6	1.14 (0.6-2.15)	0.664
Vomiting	5.3	44	0.15 (0.04-0.48)	0.001
Respiratory depression	0	2	0	0.356
Total	Absolute risk IC 95 %		Relative risk IC 95 %	
Study group	64.9 % (52.1-77.6)		1	0.0055
Control group	88 % (78-97)		1.35 (1.09-1.68)	

DISCUSIÓN

Es necesario resaltar que la mayoría de los estudios que existen en el mundo sobre el dolor agudo postoperatorio se realizan a través de analgesia controlada por el paciente (PSA) lo cual aumenta los costos. Sin embargo, la literatura reporta incidencias altas de este tipo de dolor, con valores que oscilan entre 46 % y 53 % (14,15).

Los resultados de nuestros estudios nos permiten afirmar que la adición de dipirone a la meperidina, permite disminuir en 50 % la necesidad de opioides para el control del dolor agudo postoperatorio, valor superior a los hallazgos de Aubrun *et al.* (16), realizados en París, con paracetamol más morfina, quienes reportaron una disminución de 37 % de dicho dolor en pacientes con dolor moderado, y con mejores resultados que los obtenidos en el estudio realizado en el Hospital San Vicente de Paúl de Medellín, donde el fármaco más utilizado fue la dipirone, con resultados desfavorables en el 69 % de los pacientes (6). Así, este ahorro significativo del opioide nos permite incentivar su uso combinado en el manejo del dolor agudo postoperatorio.

A pesar de no tener un control efectivo del dolor agudo postoperatorio (27 %, en promedio), éste sí fue menor que el reportado por Camacho en 1995 (3). Este dato no nos puede dejar satisfechos pues, a pesar de disminuir en 30 % la incidencia, aún tenemos un valor alto de dolor y tenemos que uno de cada cuatro pacientes lo presenta, y el objetivo es un dolor agudo post-

DISCUSSION

It is important to highlight that most research on acute postoperative pain is done with patient controlled analgesia (PCA) which increases costs. However, the literature still reports high incidence of this type of pain with rates between 46 % and 53 % (14,15).

The results of our studies suggest that the addition of dipyron to meperidine allows a decrease in 50 % in the need for opioids to control postoperative acute pain which is higher than that found in Paris by Aubrun *et al.* (16) who combined paracetamol with morphine reporting a decrease in 37 %, and are better results than those found at hospital San Vicente de Paúl in Medellín were the most common medication was dipyron with poor results in 69 % of the patients (6). The significant decrease in opioid use we found, allows us to promote the combined use for postoperative acute pain management.

Even though in 27 % of the patients pain control was not effective, it was higher than that reported by Camacho in 1995 (3). These results are still to unsatisfactory even when pain management improved in 30 %, we still have significant pain in one out of four patients and the goal is to achieve 0 to 3 VAS score of postoperative pain and that is where our research is focused.

peratorio de cero a tres; y ahí debemos enfocar nuestra atención.

La seguridad de dosis menores con menos efectos adversos es muy conocida y esto fue lo que pudimos corroborar en el presente estudio. La mayor incidencia de mareo podría darse por el efecto aditivo de la dipirona y la meperidina a nivel central, sin descartar la influencia del tipo de anestesia. La literatura mundial reporta hasta 73 % de efectos adversos con opioides (6) y otros estudios presentan resultados controversiales en los que no se observa diferencia en la analgesia multimodal (14).

La incidencia de 26,3 % y 28 % de dolor agudo postoperatorio en los dos grupos (control e intervenido) nos hace pensar que, a pesar de no existir diferencias, su control no fue el óptimo, pues es muy diferente un control eficaz en los dos grupos a la falta de diferencia entre ellos, dado que la incidencia de dolor agudo postoperatorio no fue la ideal.

Es importante aclarar que pueden existir interpretaciones diferentes en el cálculo del tamaño de la muestra y, según el software que se utilice, podemos llegar a concluir que pudimos estar expuestos a cometer errores de tipo II por falta de poder. Por ejemplo, si recalculamos la muestra con los parámetros de proporciones para bioequivalencia a una o dos colas, tomando como base la disminución del dolor en 50 % (del 37 % al 18,5 %) con diferencia máxima del 0,05, el tamaño de la muestra sería de 3,283 y 9,659 pacientes por grupo, respectivamente (*software* de la Pontificia Universidad Javeriana) y si recurrimos al cálculo de la muestra según proporciones con EpiInfo, con iguales parámetros, este tamaño sería de sólo 101 pacientes.

The decrease in side effects with lower doses is well known and was corroborated in our study. The higher incidence of dizziness could be produced by the additive effect of dipyrrone and meperidine at the central level without excluding the effects of anesthesia. Worldwide, literature reports up to 73 % of adverse effects with opioids (6) and other studies have shown controversial results in which benefits of multimodal analgesia are not found (14).

The incidence of 26.3 % and 28 % of postoperative acute pain in both groups (control and study group) without significant difference, suggests that pain control was not optimal as the incidence of acute pain was far from ideal.

It is important to consider that there may be different interpretations in the process of calculating the sample size according to the software used, so we can conclude that we may be exposed to commit a type II error due to the lack of power. For example, if we recalculate the sample size with the bioequivalence proportional parameters either one or two tailed taking as baseline a 50 % decrease in pain (from 37 % down to 18.5 %) with a maximum difference of 0.05, the sample size required would be 3283 and 9659 patients per group respectively (Pontificia Universidad Javeriana's software) whereas if we calculate the sample size with the same parameters with EpiInfo, the sample size would only be 101 patients.

REFERENCES

1. Pogatzki-Zahn E, Zahn PK, Brennan TJ. Postoperative pain-clinical implications of basic research. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007;21(1):3-13.
2. Buvanendran A, Reuben S, Kroin J. Recent advances in nonopioid analgesics for acute pain management. *Tech Reg Anesth Pain Manag.* 2007;11(1):19-26.
3. Camacho N. Incidentes en la unidad de recuperación posquirúrgica Hospital Universitario Ramón González Valencia (tesis). Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander; 2006.
4. Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology.* 2005;103(6):1296-304.
5. McQuay H. Opioids in pain management. *Lancet.* 1999;353(9171):2229-32.
6. Cardona E, Castaño ML, Builes AM, Castro G. Manejo del dolor postquirúrgico en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2003;31(2):111-7.
7. Arcila-Herrera H, Barragán-Padilla S, Barbolla-Escoboza J, Canto-Solís A, Castañeda-Hernández G, León-González M, et al. Consenso de un grupo de expertos mexicanos. Eficacia y seguridad del metamizol (dipirona). *Gac Méd Méx.* 2004;140(1):99-101.
8. Loeser J, Butler S, Chapman C, Turk D. *Bonica, terapéutica del dolor.* 3ª ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 2003.
9. Fleiss JL. Determining sample sizes needed to detect a difference between two proportions. In: Fleiss JL, Levin BA, Cho Paik M. *Statistical methods for rates proportions.* 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 1981. p. 33-49.
10. Greenland S. Introduction to regression modeling. In: Rothman K, Greenland S, Lash T. *Modern epidemiology.* 2nd ed. Buenos Aires: Lippincott; 1998. p. 401-32.
11. Rothman K, Greenland S, Lash T. Precision and validity of studies. In: *Modern epidemiology.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 1998. p. 119-33.
12. StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 9.0.* College Station: Stata Corporation; 2006.
13. Puebla F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la OMS. *Dolor iatrogénico. Oncología.* 2005;28(3):139-43.
14. Bustos M, González E, Gallego J, Mayo M, Pallares J. Estudio comparativo de la eficacia analgésica del tramadol versus morfina-metamizol tras histerectomía abdominal. *Rev Soc Esp Dolor.* 2003;10(7):411-8.
15. Macintyre P. Safety and efficacy of patient controlled analgesia. *Br J Anaesth.* 2001;87(1):36-46.
16. Aubrun F, Kalfon F, Mottet P, Bellanger A, Langeron O, Coriant P, et al. Adjunctive analgesia with intravenous propacetamol does not reduce morphine related adverse effects. *Br J Anaesth.* 2003;90(3):314-9.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.