



## RESUMEN

El dolor agudo post-colecistectomía laparoscópica es complejo y de diferente valoración, sin embargo el objetivo del tratamiento debe ser conseguir el confort de los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos.

**Objetivo:** Determinar la eficacia de la combinación preincisional de Nalbufina y la infiltración de Bupivacaína periportal en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica.

**Metodología:** Se realizo un estudio clínico aleatorio de **tipo experimental simple ciego**, en 99 pacientes, en el que se comparó el efecto de la combinación de Nalbufina con Bupivacaína vs sus efectos por separado en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica. Se dividió en tres grupos: A al que se administró una dosis de 10 mg de Nalbufina intravenosa preincisional, B, al que se infiltró Bupivacaína 0.25%periportal. y C o grupo experimental, al que se administró 10 mg de Nalbufina preincisional más la infiltración periportal de Bupivacaína al 0.25%; el dolor se evaluó por la escala analoga visual (EVA) utilizándose Nalbufina como analgésico suplementario.

**Resultados:** Los pacientes del grupo A, tuvieron menos dolor que el grupo experimental y que los del grupo B, el Grupo B, que recibió Bupivacaína, necesitó más dosis suplementarias de analgesia( $2.88 \pm 0.89$ ) sobre los del grupo A ( $1.55 \pm 0.71$ ) y el grupo experimental ( $2.12 \pm 0.78$ ).

**Conclusiones:** La Nalbufina como analgésico preventivo tuvo mejor resultado que la combinación de Nalbufina y Bupivacaína. La Bupivacaína por sí sola no tiene buenos resultados sobre el control del dolor postcolecistectomía laparoscópica y requiere dosis analgésicas en mayor número.

**Palabras claves:** *Nalbufina, Bupivacaína, Colecistectomía laparoscópica, dolor posoperatorio, analgesia controlada por el paciente.*



## SUMMARY

Acute pain post-laparoscopic cholecystectomy is complex and different assessment, however the goal of treatment should be to get the comfort of patients undergoing surgical procedures.

**Objective:** To determine the Nalbuphine and Bupivacaine preincisional periportal infiltration efficacy in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy.

**Methodology:** A randomized single-blind experimental study was performed, 99 patients are included, which compared the Bupivacaine and Nalbuphine effect with their separate effects in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Three groups were formed: A receiving Nalbuphine 10 mg intravenous preincisional, in B group, bupivacaine 0.25% periportal infiltration was administered, and C group (experimental group), receiving the combination 10 mg of Nalbuphine preincisional and bupivacaine periportal infiltration. The pain was assessed by visual analogue scale (VAS) using Nalbuphine as an analgesic supplement.

**Results:** The Nalbuphine group had less pain than the experimental group and especially the bupivacaine group, so the Bupivacaine need more supplementary doses of analgesia ( $2.88 \pm 0.89$ ) on the Nalbuphine ( $1.55 \pm 0.71$ ) and experimental group ( $2.12 \pm 0.78$ ).

**Conclusions:** Preemptive analgesia with Nalbuphine obtains better scores in comparison to Nalbuphine and bupivacaine combination. Bupivacaine alone does not have good results on pain control postcholecystectomy laparoscopy, and need more supplementary doses of analgesia

**Key words:** *Nalbuphine, Bupivacaine, Laparoscopic cholecystectomy, postoperative pain, patient controlled analgesia*



## INDICE DE CONTENIDOS

<b>Contenidos</b>	<b>Página</b>
<b>1. INTRODUCCION</b>	<b>9</b>
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
1.2 JUSTIFICACION	11
<b>2. FUNDAMENTO TEORICO</b>	<b>13</b>
2.1 Dolor	13
2.2 Analgesia Preventiva	14
2.3 Opiáceos	15
2.4 Nalbufina	15
2.5 Bupivacaina	18
2.6 Antecedentes	20
<b>3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>24</b>
3.1 HIPOTESIS	24
3.2 OJETIVOS GENERAL Y ESPECIFICOS	24
<b>4. METODOLOGÍA</b>	<b>25</b>
4.1 Tipo de estudio	25
4.2 Universo y muestra	25
4.3 Criterios de inclusión	25
4.4 Criterios de exclusión	26
4.5 Asignación	26
4.6 Asociación de variables	26
4.7 Procedimientos	27
4.8 Plan de análisis	28
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>30</b>
5.1 Tabla basal	30
5.2 Tabla 2	32
5.3 Gráfico 1	32
5.4 Tabla 3	33
5.5 Tabla 4	34
5.6 Tabla 5	35



<b>6. DISCUSION</b>	<b>36</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>40</b>
<b>8. RECOMENDACIONES</b>	<b>41</b>
<b>9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	<b>42</b>
<b>10. ANEXOS</b>	<b>45</b>



UNIVERSIDAD DE CUENCA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
POSTGRADO DE CIRUGIA

**“NALBUFINA, BUPIVACAINA, Y SU COMBINACION PARA EL CONTROL DEL  
DOLOR EN PACIENTES SOMETIDOS A COLECISTECTOMIA  
LAPAROSCOPICA”  
HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, CUENCA 2010**

**TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN CIRUGÍA  
GENERAL**

**AUTORA: DRA. SILVANA OJEDA ORELLANA**

**DIRECTOR: DR. FRANCISCO FIGUEROA M.**

**ASESOR: DR. MIGUEL MERCHAN BUENO**

**CUENCA, ECUADOR  
2010**



## DEDICATORIA

A Dios por darme la luz para lograr mis metas y la fuerza necesaria cada día.

A mis padres, por su apoyo incondicional.

A todas las personas que me apoyaron a lo largo de mi formación como especialista.



## AGRADECIMIENTO

Un profundo y sincero agradecimiento al departamento de Cirugía del Hospital Vicente Corral Moscoso y, Hospital José Carrasco Arteaga.

A mis compañeros de Residentado por compartir sus experiencias en todo momento sin escatimar esfuerzos.

A todas las personas que de alguna manera me ofrecieron su apoyo moral, técnico y científico para poder realizar ésta investigación.



## **RESPONSABILIDAD**

El presente trabajo de investigación,  
es responsabilidad del autor:  
Dra. Silvana Ojeda Orellana

**C.I. # 0103280038**

.....



## 1. INTRODUCCIÓN:

El control del dolor en el periodo post-operatorio es fundamental para mejorar la calidad de atención y disminuir las complicaciones que aumenten la morbilidad, mortalidad y el tiempo de hospitalización. El dolor agudo, pese a ser molesto, brinda ciertos beneficios para el diagnóstico de quien lo sufre, por el contrario, el dolor postoperatorio no cumple con los beneficios protectores del dolor agudo, produciendo efectos autonómicos y hormonales que son perjudiciales para el organismo. El dolor postoperatorio es una variante del dolor agudo; es uno de los peor tratados, pudiendo durar horas o días, y producir ansiedad, angustia y condicionar comportamientos posteriores ante una nueva intervención.

Como parte importante del manejo integral del paciente quirúrgico, el control del dolor es fundamental. El dolor postcolecistectomía laparoscópica sigue siendo la queja frecuente después de este tipo de cirugía y varios estudios lo han demostrado <sup>(1,6)</sup>; por lo tanto se han instaurado múltiples terapias multimodales como parte de lo que constituye la “analgesia preventiva”. Numerosos agentes y protocolos han sido investigados persiguiendo este objetivo: diferentes tipos de AINES, esteroides, opioides, entre otros, con resultados controversiales. Así mismo, se utiliza frecuentemente la infiltración de los sitios de incisión con anestésicos locales, de diferente tipo entre ellos la Bupivacaína, encontrándose resultados no uniformes de sus beneficios <sup>(9)</sup>.

En muchos ensayos <sup>(28)</sup>, la bupivacaína ha demostrado ser el que da mejores resultados por su larga duración de acción analgésica pese a que hay poca evidencia en lo que se refiere a que tipo de anestésico local es el más eficaz, sin embargo tiene un rango de seguridad por presentar menor riesgo de toxicidad sistémica. Otro de los analgésicos que se podría utilizar como analgésico preventivo es la Nalbufina; éste fármaco proporciona una buena analgesia, con mínimos efectos de dependencia, así como mínima depresión respiratoria. Tradicionalmente el tratamiento del dolor ha sufrido limitaciones y carencias y en muchas ocasiones lo han considerado “normal”.



El objetivo de éste estudio fue determinar la eficacia de un método multimodal de analgesia (Nalbufina y Bupivacaína) basado en el nivel de control del dolor postoperatorio y de la carga analgésica en comparación con sus efectos por separado en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, con éstos resultados se pretende acelerar la recuperación del paciente.

### 1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En EEUU cerca de 20 millones de personas (10 a 20% de adultos) tienen colelitiasis<sup>(8)</sup>. En un estudio italiano un 20% de las mujeres tenían cálculos y 14% de los hombres<sup>(27)</sup>. En Latinoamérica la población blanca tiene mayor prevalencia que la negra y la incidencia de colecistitis calculosa aumenta con la edad<sup>(8)</sup>. La colecistectomía laparoscópica se impuso como la técnica de elección para el tratamiento de la colelitiasis en un lapso más breve que ninguna otra técnica en la historia de la cirugía. Al ser una técnica menos invasiva que la técnica convencional, y a pesar de sus ventajas, el dolor posoperatorio producido se presenta constantemente y puede incrementarse por ciertas causas como: intervención quirúrgica prolongada, complicaciones trans y posoperatorias, dificultades técnicas dependientes de cirujano y equipo de laparoscopía, así como también factores dependientes del paciente (umbral bajo de dolor), tratamiento no adecuado, entre otras. El tratamiento correcto del dolor post operatorio facilita la recuperación y disminuye la intensidad de éste molesto síntoma, disminuyendo los requerimientos de analgésicos suplementarios, por lo tanto los costos y la estancia hospitalaria serían bajos; ante esta problemática y basado en la poca o ninguna normativa para el tratamiento del dolor en nuestro medio surge la pregunta: ¿Qué tan eficaz es la utilidad de tratamiento multimodal para lograr un mejor control de dolor postcolecitectomía laparoscópica en forma de “analgesia preventiva”?

Algunos estudios reportan resultados favorecedores en cuanto a la instilación de anestésicos, es decir antes de iniciar la colecistectomía (analgesia



preventiva). Karaaslan y col, utilizaron esta modalidad en 80 pacientes, asignados a 3 grupos, donde se instiló bupivacaína antes del neumoperitoneo <sup>(9)</sup>. Encontraron disminución del dolor en las primeras horas del postoperatorio en el grupo de estudio. Así mismo, Barczy ski y col estudiaron 120 pacientes asignados a 4 grupos. Aplicando la analgesia preventiva reportaron beneficio significativo en el grupo de estudio, comparado con los controles <sup>10</sup>.

Elhakim, que demuestra que la combinación de lidocaína por vía intraperitoneal y tenoxicam proporcionan una mejor analgesia, y más rápido retorno de la función intestinal en comparación con lidocaína intraperitoneal y tenoxicam iv durante el período de 24 horas después de la cirugía<sup>(19)</sup> por lo que se realizó éste estudio que nos permite determinar la eficacia de la analgesia preventiva utilizando la combinación de Nalbufina más Bupivacaína vs sus efectos por separado en pacientes sometidos a Colecistectomía laparoscópica electiva.

## 1.2. JUSTIFICACION

El dolor post-colecistectomía laparoscópica tiene alta variabilidad individual en cuanto a intensidad y duración, siendo impredecible. Algunos estudios de analgesia preventiva multimodal, reportan resultados favorecedores en cuanto a la instilación de anestésicos, es decir antes de iniciar la colecistectomía (analgesia preventiva) <sup>(9, 35,36)</sup>. Nuestro estudio permite demostrar la utilidad analgésica de la Nalbufina y Bupivacaína administrada preincisional y periportal en Colecistectomías Laparoscópicas con ello proporcionar analgesia postquirúrgica de calidad, sin deprimir al paciente y disminuir las complicaciones pulmonares. Tomando en cuenta todos los beneficios que aporta aun adecuado manejo del dolor postoperatorio en el paciente, realizamos este trabajo de investigación con el ánimo de aportar sugerencias terapéuticas de forma preventiva para el manejo de dichos pacientes en busca de reducir la morbilidad, produciendo de esta manera un balance positivo costo beneficio, e impulsar el estudio de otras opciones de terapia para el manejo del dolor postoperatorio, así como satisfacer una de las premisas éticas de nuestra profesión como es el



control del dolor, en éste utilizando analgésicos opiáceos y anestésicos locales. Los resultados aportarán entonces con el conocimiento científico, pues se obtendrán datos sobre la eficacia de la analgesia multimodal en nuestros pacientes, con ello brindar o aportar para un mejor tratamiento de los pacientes, los resultados aportarán también a la institución pues permitirá, posiblemente, disminuir los costos de atención y ofrecer una atención eficaz y eficiente.



## 2. FUNDAMENTO TEORICO

En las últimas décadas se ha evidenciado una enorme evolución en el concepto de dolor. De un fenómeno más o menos oscuro pasamos a una representación anatómica macroscópica para luego pasar a una representación celular o molecular<sup>(18) (22)</sup>.

**Dolor:** "Experiencia sensorial y emocional desagradable, relacionada con el daño real o potencial de tejidos, o descrita en términos de dicho daño"<sup>(8)</sup>, posee un componente sensorial conocido como nocicepción, que a su vez, constituye un complejo mecanismo electroquímico que consta de cuatro procesos fisiológicos distintos<sup>(23, 24)</sup>: transducción, transmisión, modulación y percepción.

El trauma quirúrgico y el dolor causan una respuesta endocrina que incrementa la secreción de cortisol, catecolaminas y otras hormonas del estrés que generan taquicardia, hipertensión, disminución del flujo sanguíneo regional, alteraciones de la respuesta inmune, hiperglicemia, lipólisis y balance nitrogenado negativo, etc. Todo esto juega un importante papel en la morbimortalidad en el periodo postoperatorio<sup>(2)</sup>.

### 2.1. Escalas: medición del dolor.

El dolor es un fenómeno subjetivo, por tanto, la medición objetiva, exacta, no es posible. Sin embargo, se han desarrollado una gran variedad de instrumentos, de complejidad diversa, para medir el dolor. Las técnicas más simples, entre ellas son: Escalas de descripción verbal (leve-moderado-severo). Escalas de evaluación numéricas (0-10). Escalas Visual Análogas (EVA). Estas escalas resultan más fáciles de aplicar y el paciente puede verlas como un interesante indicador relacionado con su dolor. La evaluación de la intensidad del dolor debe incluir no sólo la intensidad puntual en un momento dado sino también debe describir cuándo se alivia o empeora.

Para evaluar la intensidad del dolor debemos basarnos en el patrón temporal, localización, descripción, intensidad, factores de empeoramiento y alivio, tratamientos previos.<sup>(24)</sup>



## 2.2. Analgesia Preventiva:

La aplicación de una intervención analgésica antes de la incisión quirúrgica, el bloqueo farmacológico de las vías nociceptivas antes de que exista el estímulo permiten disminuir los cambios de la cascada del dolor (analgesia preventiva), dicho método analgésico puede desarrollarse con diversas sustancias analgésicas (AINES, anestésicos locales, derivados opiáceos) <sup>(11-14)</sup>. La infiltración de la herida combinada con anestesia por inhalación parece tener cierto efecto <sup>(13)</sup>. Los estudios con el uso de derivados opiáceos junto con otras sustancias no son concluyentes pero son alentadores, lo que motiva el presente estudio. Merskey <sup>(2)</sup>, determina que el dolor es secundario a la activación de terminaciones nerviosas no encapsuladas (fibras C) que se descargan como reacción a un daño tisular. Se ha reportado que si se bloquean farmacológicamente las vías nociceptivas antes de que ocurra una estimulación intensa, se disminuyen o evitan estos cambios <sup>(9) (23)</sup>. La aplicación clínica de esta técnica en la cual se realizan intervenciones analgésicas antes de la incisión quirúrgica se denomina Analgesia Preventiva <sup>(5)(22)</sup>.

Existen diversas formas de aplicar la Analgesia Preventiva como por ejemplo el uso de analgésicos endovenosos, los bloqueos regionales, los bloqueos incisionales o técnicas combinadas, así como también con diversos fármacos, mencionados anteriormente.

El control del dolor postoperatorio debe de estar vinculado en primera instancia a brindar una mejor calidad de atención hospitalaria lo que implica un adecuado tratamiento <sup>(12)</sup>. Desafortunadamente, a pesar del interés de los diferentes grupos en el tratamiento del dolor postoperatorio, en muchos hospitales no siguen protocolos de analgesia.

La analgesia preventiva en laparoscopía, la administración de Bupivacaína previa a la incisión laparoscópica disminuye el dolor en el postoperatorio con un retorno más rápido a la actividad <sup>(22)</sup>. También los opiáceos y sus derivados



(Nalbufina) tienen un alto nivel de analgesia.

### 2.3. OPIACEOS

Los opiáceos se clasifican en Agonistas puros (morphina, codeína, fentanilo, meperidina, sufentanilo, alfentanilo, remifentanilo), agonistas parciales, agonistas-antagonistas, antagonistas (naloxona). Entre los efectos colaterales más notables tenemos: Depresión respiratoria, náuseas y vómitos, hipotensión y bradicardia, retención urinaria, estreñimiento, prurito facial, neurotoxicidad, tórax leñoso, debido a una inyección rápida del opiáceo, dependencia, es difícil que se presente con el uso de 2 o 3 días, como es el caso del tratamiento del dolor postoperatorio<sup>(6)</sup>. Los efectos adversos de los opiáceos dependen de la dosis. La eficacia analgésica de NALBUFINA es equivalente a la de la morphina cuando se comparan tomando como base los miligramos.

### 2.4 NALBUFINA

#### Farmacología:

La Nalbufina es un opioide sintético agonista-antagonista y potente analgésico. En 1956, comenzaron las investigaciones que condujeron al desarrollo de este opiáceo (Nalbufina), modificando la estructura química de un analgésico potente, la oximorfona. Esta investigación culmina con la síntesis de Nalbufina en 1965. Relacionado químicamente con la oximorfona y la naloxona. Se postula que el clorhidrato de Nalbufina ejerce una acción mu-antagonista o parcialmente agonista y kappa-agonista sin acción sobre los demás receptores

. En la práctica clínica, su acción antagonista sobre el receptor mu queda demostrada por producir reversión de la depresión respiratoria causada por morfínicos, manteniendo la analgesia espinal. También en la práctica clínica se observa claramente la acción kappa agonista de Nalbufina al ejercer una analgesia profunda, miosis y sedación con una limitada depresión respiratoria.



La Nalbufina es tan potente como analgésico como la morfina y, como antagonista tiene la cuarta parte de potencia que la calorina, bajo potencial de adicción y mínimas posibilidades de producción de efectos psicomiméticos. A las dosis usuales de 10 mg/70kg, la depresión respiratoria es similar a la provocada por la misma dosis de morfina. Produce menor incidencia de náusea y vómito que la morfina, meperidina, buprenorfina y pentazocina. Presenta "efecto techo" hasta los 30 mg, tanto para efecto analgésico como depresor respiratorio. Tiene el poder de revertir la depresión respiratoria de los agonistas opioides como el fentanyl y sin revertir el efecto analgésico. La estabilidad cardiovascular que produce es buena. Las investigaciones han determinado que los efectos hemodinámicas adversos de la morfina son prácticamente idénticos a los observados después de la inyección endovenosa de 0.1 mg/kg de histamina. Esto sugiere que la estabilidad cardiovascular con Nalbufina podría relacionarse con la ausencia de liberación de histamina después de la administración del medicamento. Estudios en perros demuestran que la morfina como el fentanyl producen aumentos estadísticamente significativos ( $p<0.01$ ) de la presión del colédoco. Al contrario, no se observó ningún aumento de presión después de la administración de Nalbufina. <sup>(8, 10)</sup>.

**Dosis:** sedación/analgesia: IV/IM/SC, 5-10 mg (0.1-0.3 mg/kg). Inducción: IV, 0.3-3 mg/kg. Analgesia intravenosa controlada por el paciente: bolo de 1 a 5 mg (0.02-0.1 mg/kg); infusión, 1-8 mg/hr (0.02-0.15 mg/kg/h).

**Eliminación:** alrededor de un 7% de Nalbufina se excreta por orina sin modificar junto con dos productos metabólicos. También en materia fecal. Se metaboliza en el hígado. <sup>(8, 10)</sup>.

**Farmacocinética:** latencia: IV, 2-3 min, e IM/SC <15 min. Efecto máximo: IV, 5-15 min. Duración: IV/IM/SC, 3-6 hrs. En seres humanos, luego de una dosis IM de 10 mg de Nalbufina, el nivel máximo sérico de 48 ng/ml se produce a los 30 min. La vida plasmática media en el hombre es alrededor de 5 horas. <sup>(8, 10)</sup>.



**Interacción y toxicidad:** en el paciente no morfino-dependiente, la Nalbufina potencia el efecto depresor de otros opiode e hipnóticos, anestésicos volátiles y fenotiazinas. Puede precipitar síndrome de abstinencia en pacientes narcodependientes. Puede producir prurito, broncoespasmo, hipotensión e hipertensión arterial. <sup>(8, 10)</sup>.

**Efectos colaterales:** hipertensión e hipotensión arterial sistémicas, bradicardia, taquicardia, depresión respiratoria, disnea y asma, euforia, disforia, confusión, sedación, cólicos, dispepsia, sabor amargo, miosis, prurito, urticaria, irritante (administración IV dolorosa), dislalia, disopsia, rubicundez y urgencia urinaria. <sup>(8, 10)</sup>.

**Indicaciones:** dolor moderado a grave, analgesia y sedación en pacientes con cardiopatías y analgesia postoperatoria y obstétrica durante el parto y el periodo expulsivo. <sup>(8, 10)</sup>.

**Farmacocinética:** Vd 2.9 L/kg, depuración 15.6-22 ml/kg/min, T½ beta de 120-210 min. <sup>(8, 10)</sup>.

**Metabolismo:** hepático; biotransformación extensa de primer paso; eliminación de un 7% inalterable por orina. <sup>(8, 10)</sup>.

**Farmacodinamia:** aumento de la presión intracraneana, reacciones de supresión, depresión respiratoria, asma, náusea, vómito, espasmo del esfínter de Oddi, cólico biliar.

**Dosis:** adultos, 10-20 mg IM o IV, repitiendo cada 3 a 6 horas. <sup>(8, 10)</sup>.

**Contraindicaciones:** alergia al metabisulfato de sodio (conservador). Interacciones: reversión de los efectos opioides (depresión respiratoria postoperatoria). es un agonista parcial de los receptores kappa y antagonista parcial de los receptores mu1. Su inicio de acción es a los 2 ó 3 minutos posteriores a la inyección intravenosa, y en 15 minutos después de administración subcutánea e intramuscular. <sup>(8, 10)</sup>.



## 2.5 BUPIVACAÍNA:

La Bupivacaína es un anestésico local que produce un bloqueo reversible de la conducción de los impulsos nerviosos impidiendo la propagación de los potenciales de acción en los axones de las fibras nerviosas autónomas, sensitivas y motoras. La bupivacaina se compone de un anillo lipofílico de benzeno unido a una amina terciaria hidrofílica por medio de hidrocarburo y un enlace amida. Es utilizada para infiltración, bloqueo nervioso, anestesia epidural y espinal. La Bupivacaína de otros anestésicos normalmente usados por su relativa larga duración de acción<sup>(10, 38)</sup>

**Mecanismo de Acción:** Bupivacaína produce un bloqueo de conducción previniendo el flujo de iones de sodio mediante el sodio canales selectivos de ion en las membranas de nervio por medio de eso disminuyendo el valor de alza de la potencialidad de acción y prevenir el umbral desde ser alcanzar.<sup>(10, 38)</sup>

**Farmacodinamia, Farmacocinética y Metabolismo:** La Bupivacaína está preparada en una sal soluble en agua con un pH de 6.0 para mejorar la estabilidad química. Es una base débil ( $pK_a$ -8.1) estando en forma no ionizada menos del < 50%, la forma lípido soluble permite llegar a los canales del sodio de los axones a pH fisiológico. La Bupivacaína tiene una lenta iniciación después de la inyección con una duración de acción de aproximadamente dos a tres veces más larga que la mepivacaina o lidocaína (240-480 minutos). La absorción sistémica de la Bupivacaína después de la infiltración está influida por:

Lugar de la inyección y dosis, con una absorción más alta después del bloqueo intercostal > caudal > epidural > plexo braquial > subcutánea

El uso de un vasoconstrictor produce vasoconstricción local y disminución de la absorción.<sup>(10, 38)</sup>

### Propiedades farmacológicas de la Bupivacaína.

La Bupivacaína es metabolizada por las enzimas microsómicas del hígado y la excreción urinaria total de Bupivacaína y sus metabolitos es < 40%.



**Indicaciones y Uso:** Infiltración local subcutánea, bloqueos de nervio periférico, epidural, espinal.

### Contraindicaciones

La Bupivacaína está contraindicada en pacientes con sensibilidad conocida a la Bupivacaína o a otros anestésicos locales tipo amida. NO se recomienda para la anestesia regional intravenosa<sup>(10, 38)</sup>

**Reacciones Alérgicas:** Las reacciones alérgicas a la Bupivacaína y otros anestésicos locales es extremadamente rara (<1%). En la mayoría de los casos las complicaciones se deben a reacciones o toxicidad sistémica a los preservantes de las preparaciones comerciales para el anestésico.

Sistema Nervioso Central: La severidad de las manifestaciones tóxicas del SNC a la Bupivacaína corresponde al aumento de las concentraciones en plasma de la droga. Las altas concentraciones en plasma se presentan como entumecimiento, insensibilidad y hormigueo. El aumento de las concentraciones en plasma (1.5 ug/ml) producen desazón, vértigo, tinnitus, con eventual mala pronunciación al hablar y convulsiones tónico-clónicas. La depresión del SNC puede producir hipotensión, apnea e incluso la muerte.

Toxicidad Cardiaca Selectiva: El aumento de las concentraciones plasmáticas de Bupivacaína pueden producir hipotensión, disritmias cardiacas, y bloqueo A-V cardiaco por disminución de la fase rápida de despolarización en las fibras de Purkinje por el bloqueo selectivo de los canales del sodio.

También se ha observado que en el embarazo se puede aumentar la sensibilidad a los efectos cardiotóxicos de la Bupivacaína, por lo tanto el límite de la concentración de la Bupivacaína en la anestesia epidural para el uso obstétrico debe estar limitado por debajo del 0.5%.<sup>(10, 38)</sup>



## Dosis y Administración

En general, la máxima dosis única en adultos de edad no debe exceder 175 mg sin adrenalina y 225 mg con adrenalina.<sup>(10, 38)</sup>

Uso	Solución	Dosis	Comienzo	Duración
<b>Infiltración</b>	0.25%	S. epi: más de 70 ml C. epi: más de 90 ml		200 min 400 min
<b>Regional Intravenosa</b>	<b>No recomendada</b>			
<b>Bloqueo Nervioso</b>	0.25% 0.25% 0.50% 0.50% (bloqueo motor)	S. epi: más de 70 ml C. epi: más de 90 ml S. epi: más de 35 ml C. epi: más de 45 ml	10 a 20 min	400 min
<b>Caudal</b>	0.25% (OB, perineal) 0.50% (extrem infer.)	más de 30 ml		
<b>Lumbar Epidural</b>	0.25% (OB) 0.50% (extrem infer.) 0.75% (abdominal)	más de 20 ml más de 20 ml más de 20 ml		
<b>Anestesia Espinal</b>	Iso o hiperb.	8-10 mg (extrem infer.) 15-20 mg (abdominal)	3 a 8 min	90 a 110 min

## 2.6 ANTECEDENTES

Existen trabajos en los que se afirman haber encontrado un efecto preventivo del dolor postoperatorio con la administración de morfina o sus derivados más Bupivacaína al 0,25%, la cual redujo la necesidad de analgésicos durante las primeras 6 horas postoperatorias. Sin embargo, la combinación de Bupivacaína intraperitoneal 0,25% y IV la morfina es más eficaz para el tratamiento del dolor después de la colecistectomía laparoscópica.<sup>(8)</sup>

Estos autores, Norfolk y Norwich, realizaron un estudio doble ciego, de manera aleatoria al final de las colecistectomías laparoscópicas, administrando inyecciones por vía intraperitoneal de Bupivacaína. Al grupo 1 administró solución salina; Grupo 2, Bupivacaína 0,25% 30 ml; Grupo 3, Bupivacaína 0,25% 30 ml, más 2 mg de morfina. El dolor postoperatorio de los pacientes se evaluó



utilizando una escala analógica visual y una puntuación de calificación verbal. El requerimiento analgésico postoperatorio se realizó con metamizol administrado por vía intravenosa. Los resultados obtenidos es que no hubo diferencias entre los tres grupos en relación a las puntuaciones de dolor durante el estudio, excepto en las primeras 2 h, cuando las puntuaciones fueron inferiores para los pacientes que recibieron Bupivacaína intraperitoneal más morfina IV ( $P < 0,05$ ). El consumo adicional de metamizol fue significativamente menor ( $P < 0,05$ ) en el grupo 3 que en el grupo 1 durante las primeras 6 h después de la cirugía. Sin embargo, las dosis acumuladas de metamizol también fueron menores en el grupo 2 que en los grupos 1 y 3 durante todo el estudio. <sup>(36)</sup>

Boddy et al. describió los resultados de un meta-análisis de ensayos controlados aleatorios que evaluaron el efecto de anestésico local intraperitoneal en el dolor postoperatorio después de la colecistectomía. Los resultados del metanálisis ha demostrado los diferentes resultados de posteriores ensayos aleatorios grandes de hasta 35% del tiempo. Los autores correctamente abordan las cuestiones de numerosos factores que pueden influir en los beneficios de la anestesia intraperitoneal. Sin embargo, un aspecto de este análisis, no disponible de los ensayos incluidos, era el modo de administración de la anestesia local, desarrollando también un sistema de administración en aerosol de la anestesia local. Esto ha demostrado que en aerosol Bupivacaína IP (10% de 0,5 ml) redujo significativamente el dolor postoperatorio en comparación con todos los otros tratamientos y casi eliminando el consumo de opiáceos en el grupo de tratamiento. <sup>(35)</sup>

Controlar el dolor postoperatorio y la necesidad de la administración de opiáceos puede ser considerado como los principales factores a tomar en consideración para hacer caso en la colecistectomía laparoscópica día a día como rutina en ésta práctica<sup>(35)</sup>.

Se describió también a los AINES dentro de los analgésicos utilizados para el control de dolor. En un estudio se compara el propacetamol perioperatoria (P) y



ketoprofeno (K) para proporcionar analgesia después de la colecistectomía laparoscópica. Los pacientes recibieron ketoprofeno (grupo K1) o propacetamol (grupo P1) antes de la inducción de la anestesia y la solución salina después de la cirugía, o una solución salina antes de la cirugía y ketoprofeno (K2 grupo) o propacetamol (P2 grupo) después de la cirugía. Las puntuaciones de dolor postoperatorio visual analógica (VAS 0-100 mm) se registraron durante las 24 h. Si EVA > 30, se infundió una segunda dosis (placebo, ketoprofeno o propacetamol). La Nalbufina fue dado como analgésico de rescate si el VAS fue > 50. RESULTADOS: aquellos que no requieren la segunda analgesia fue mayor en K1 que los otros valores de la EVA fueron significativamente menores en K1 ( $P = 0,001$ ), con menos consumo de Nalbufina en comparación con P1. EVA y la utilización de opioides fueron similares en K2 y P2; por lo tanto la administración preoperatoria de ketoprofeno mejora la analgesia postoperatoria después de la colecistectomía laparoscópica en comparación con su administración postoperatoria y pre-y postoperatorias propacetamol. <sup>(31)</sup>

Los anestésicos locales también son considerados fármacos en analgesia preventiva, así lo demuestra un ensayo clínico diseñado por George P, para evaluar el uso de Bupivacaína preincisional, combinadas o no con solución salina normal, para reducir el dolor después de la colecistectomía laparoscópica. 120 pacientes fueron asignados aleatoriamente a seis grupos. Grupo A tuvo una infiltración de Bupivacaína a principios de la cirugía. Grupo B infiltración de Bupivacaína a principios de la cirugía, más infiltración de solución salina normal al final. Grupo C la infiltración de solución salina normal y ropivacaína al final de colecistectomía laparoscópica. El grupo D tuvo infiltración de Bupivacaína a principios de intervención quirúrgica, más infiltración de solución salina normal en el extremo y un drenaje cerrado subhepático. Grupo E había Bupivacaína al final de la colecistectomía laparoscópica. Grupo F (grupo control) no tenía ni Bupivacaína ni solución salina normal.

Se concluyó que la infiltración local preincisional más instilación intraperitoneal de Bupivacaína a principios de la colecistectomía laparoscópica combinada con la



infusión de solución salina normal al final de procedimiento obteniendo los puntajes de EVA más bajos, siendo este un método seguro y válido para reducir el dolor después de la colecistectomía laparoscópica <sup>(32)</sup>.

La polémica sobre la existencia o no de la analgesia preventiva no tiene fin. Aunque desde un punto de vista teórico parecería una hipótesis aceptable <sup>(22)</sup>, el beneficio clínico de este concepto no es ampliamente aceptado y aun está en fase de evaluación <sup>(6) (16)</sup>.

Referente a las colecistectomías laparoscópicas: Son procedimientos quirúrgicos medianamente invasivos, realizados por puertos quirúrgicos que provocan en los pacientes desde su inicio traumatismos medianamente dolorosos.

Por todo esto decidimos comprobar la eficacia de la analgesia preventiva con Nalbufina más Bupivacaína comparándola con la analgesia postoperatoria con los mismos analgésicos por separado, en pacientes sometidos a Colecistectomía laparoscópica, la Nalbufina, este fármaco aplicado en analgesia preventiva en colecistectomía laparoscópica ofrece un 40% de pacientes que no requieren de analgésicos adicionales por 24 horas <sup>(11)</sup>, mientras que un 60% de pacientes que recibieron instilación e infiltración de anestésico periportal e intraperitoneal no lo requirieron<sup>(11)</sup> en contraposición del 84% de pacientes que sometidos a colecistectomía laparoscópica refieren algún tipo de dolor y necesidad de dosis de analgésicas <sup>(11,23, 33)</sup>.



### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

#### **3.1. HIPÓTESIS**

La administración combinada de Nalbufina y Bupivacaína previos al acto quirúrgico lograrán un mejor control del dolor y una menor carga analgésica en comparación con sus efectos por separado; debido a que bloquen la transducción y la transmisión del dolor.

#### **3.2. OBJETIVOS**

##### **3.2.1. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la eficacia de la combinación de Nalbufina preincisional y la infiltración de Bupivacaína periportal preincisional en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el Hospital Vicente Corral Moscoso de Cuenca

##### **3.2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- 1 Comparar la intensidad del dolor en los grupos de estudio según la Escala Análoga Visual, aplicada en un período postoperatorio de 30 horas.
- 2 Evaluar los requerimientos analgésicos según números de dosis suplementarias administradas en cada grupo durante 30 horas del postoperatorio.
- 3 Comparar la eficacia de la intervención (Nalbufina + Bupivacaína) con los resultados de su administración por separada, siempre en el período preoperatorio de pacientes que se intervendrán quirúrgicamente (colecistectomía laparoscópica).



#### 4. METODOLOGIA.

##### 4.1. Tipo de Estudio:

Se realizó un estudio de tipo experimental, simple ciego, en el que se comparó el efecto de la combinación de Nalbufina con Bupivacaína administrados en el preoperatorio (analgesia preventiva) vs. Sus efectos por separado en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el Hospital Vicente Corral Moscoso de Cuenca.

##### 4.2. Universo y muestra:

El universo estuvo constituido por todos los pacientes que se sometieron a colecistectomía laparoscópica en el Hospital Vicente Corral Moscoso, en el año 2009, la muestra se determinó basándose en las siguientes restricciones: a) se estableció un margen de error alfa del 5%; b) un nivel de confianza del 95%; c) un error beta del 20%. El tamaño de la muestra fue calculado con el programa Statcalc de Epi Info versión 2004 en inglés en 33 pacientes para cada grupo, tomando en cuenta un porcentaje cercano al 5% para cirugías que terminen en conversión que serán tomados como claves del peor o mejor resultado esperado con lo que reforzaremos las conclusiones respecto a la hipótesis. Y basado en que estudios clínicos <sup>(11)</sup> relacionados al tema reportan que hasta un 40% de pacientes a los que se administró ambos fármacos presentan dolor a las 4 horas posquirúrgicas lo que se toma como proporción esperada, al realizar el cálculo se obtuvo un número muestra de 33 pacientes.

##### 4.3. Criterios de inclusión

Fueron incluidos en el estudio, todos quienes cumplieron con los siguientes criterios:

- 1 Firma del consentimiento informado.
- 2 Pacientes con criterios ASA I y II
- 3 Pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre los 20 y 60 años.
- 4 Pacientes que fueron sometidos a colecistectomía laparoscópica programada.



#### 4.4. Criterios de Exclusión

Se excluyeron del estudio los pacientes que presentaron:

- 1 Vesículas escleroatróficas.
- 2 Pacientes con historia de uso de psicofármacos y drogas analgésicas.
- 3 Pacientes con enfermedades de base: Diabetes, psiquiátricas, y reumáticas.
- 4 Pacientes con antecedente de alergia a estos medicamentos

#### 4.5 Asignación

Se realizó la asignación mediante la tabla de Rand Corporation (17). (anexo 1)

#### 4.6. Asociación de variables

Variable independiente: Nalbufina, Bupivacaína. Variables dependientes: Calidad de analgesia, intensidad del dolor durante 30 horas y dosis de analgésicos suplementarios en el postoperatorio. Fueron consideradas variables de control: edad, sexo y tiempo quirúrgico.

VARIABLE	DEFINICION	INDICADOR	ESCALA
Analgesia suplementaria	Dosis de analgésicos necesarias para controlar el dolor que el paciente recibe después de la intervención	Número de dosis	Valores absolutos
Edad	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de la intervención.	Años cumplidos	Valores absolutos
Residencia	Lugar donde vive habitualmente la persona ingresada para el estudio	Lugar de vivienda	Urbano Rural
Sexo	Presencia de caracteres sexuales secundarios que identifican a un individuo como perteneciente a un género sexual.	Condición de género	Femenino Masculino
Tiempo quirúrgico	Tiempo transcurrido desde el inicio de la incisión hasta el cierre total de la pared.	Minutos	Valores absolutos
Nivel del dolor	Percepción del paciente sobre el uso de los fármacos para disminuir el dolor; nivel del dolor medido en la EVA. G	Percepción del paciente, con valores de EVA	bajo (0) moderado (1-3) fuerte(4-7) Insoportable (>7)



#### 4.7. Procedimiento para recolección de información

- 1 Se obtuvo la aprobación del comité de ética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca y del hospital en donde se realizó el estudio.
- 2 Se obtuvo la firma del consentimiento informado (anexo 1) por parte de los pacientes que participaron en el estudio.
- 3 Se obtuvieron los medicamentos para 50 pacientes por grupo en previsión a las posibles pérdidas y abandonos.
- 4 Se conformaron los grupos: Grupo A, al que se administró una dosis de 10 mg de Nalbufina intravenoso 30 minutos antes de iniciada la primera incisión , Grupo B, al que se le administró una dosis por infiltración periportal inmediata de un total de 20 ml de Bupivacaína al 0,25% . Grupo C, grupo de intervención, se administró 10 mg de Nalbufina I.V. 30 minutos antes del inicio de la incisión más infiltración periportal inmediata de un total de 20 ml de Bupivacaína al 0,25%.
- 5 Se asignaron aleatoriamente a los pacientes a los grupos conforme fueron cumpliendo los criterios de inclusión para ingresar al estudio.
- 6 La condición de ciego se cumplió de la siguiente manera: los pacientes no conocieron los compuestos que se les administró (simple ciego).
- 7 Se recopiló la información en formularios elaborados. Anexo 2 y 3.
- 8 Ambos grupos fueron sometidos a Colecistectomía laparoscópica con la misma técnica y bajo anestesia general con el mismo esquema.
- 9 Terminada la cirugía los tres grupos fueron evaluados mediante la aplicación de la EVA a las 2 horas, 4 horas, 12 horas, 24 y 30 horas. Anexo 3.
- 10 En el postoperatorio se aplicaron dosis de rescate (Nalbufina 10 mg vv), a todos los pacientes con EAV de más de 3, considerando que es un valor que tiene repercusión hemodinámica sobre la recuperación postoperatoria.
- 11 El dolor en el postoperatorio y la aplicación de la EVA se valoró por personal previamente capacitado en el control y manejo del dolor postoperatorio (médicos residentes), bajo una norma similar, es decir aplicar siempre y el mismo fármaco



como analgesia de rescate y anotar el número de dosis extras.

## SEGUIMIENTO DE PERDIDAS Y NO CUMPLIDORES

Se consideraron pérdidas o no cumplidores, a todos aquellos pacientes que cumpliendo los criterios de inclusión, durante la evolución de las 24 horas posteriores a la colecistectomía laparoscópica, presentaron cualquier complicación clínica o quirúrgica que modificó el tratamiento usual del paciente, y/o que fallecieron por cualquier causa. Para esto se contempló en el cálculo de la muestra un porcentaje equivalente al 5% del total para considerar estos pacientes en los 3 grupos.

## ASPECTOS ETICOS:

Al ser este un estudio experimental, simple ciego, en el cual al paciente se le administró los analgésicos y anestésicos antes mencionados, antes y después de la intervención quirúrgica para valorar y controlar su analgesia, los datos de los mismos fueron obtenidos por medio de un formulario, previo a éste, el paciente firmó el consentimiento informado, así como se dio información sobre la medicación y los efectos adversos que podrán producir, se respetaron los criterios éticos que corresponden.

## 4.8. PLAN DE ANÁLISIS

Con la ayuda de ordenador personal y el paquete estadístico SPSS versión 7.5 en español para Windows se realizó el análisis estadístico descriptivo e inferencial. Para el análisis de las variables discretas se utilizó la prueba de *chi cuadrado* y para las variables continuas la prueba *t de Student*.

Los resultados se presentan en número de casos, porcentajes, media aritmética y desviación estándar ( $X \pm SD$ ). Se consideran estadísticamente significativos los valores de  $p < 0.05$ . Además se graficó: La comparación de promedios de la EVA



en las primeras 30 horas por grupos, aplicando un gráfico de polígono de frecuencias o de líneas. Y la comparación de medias de aplicación de analgésicos suplementarios con un gráfico de polígono de frecuencias o de líneas. Se establecerá también, porcentajes para cada grupo según la necesidad de carga analgésica y de niveles de dolor medidos con EVA.



## 5. RESULTADOS

### Características generales del grupo de estudio

Se estudiaron a 99 pacientes que ingresaron en el Departamento de Cirugía del hospital Vicente Corral Moscoso para ser sometidos a colecistectomía laparoscópica, durante octubre de 2009 a agosto de 2010. El 71.7% residía en el área urbana y el 28.3%, en el área rural. El 80.8% fueron mujeres y el 19.2%, hombres. La edad mínima, de 20 años, la máxima, de 60 y la media de  $40.7 \pm 12.9$  años.

Los 99 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente y asignados a recibir terapia analgésica combinada (Nalbufina 10 mg intravenosa pre-incisional y la infiltración periportal de Bupivacaina); este fue considerado como grupo experimental y dos grupos controles que recibieron Bupivacaina o Nalbufina solas o por separado.

Al inicio de la investigación, los grupos de estudio fueron similares y comparables entre sí (Tabla 1).

**Tabla. 1 (tabla basal)**

**Características clínicas y demográficas de los pacientes que recibieron terapia analgésica combinada, bupivacaina y Nalbufina: Hospital Vicente Corral Moscoso, 2010**

Variables	Terapia combinada N=33 (Valor <i>p</i> )	Bupivacaina N=33 (Valor <i>p</i> )	Nalbufina N=33 (Valor <i>p</i> )
Sexo (hombres) n (%)	4(12.1%) <b>(<i>p</i>= 0.492)</b>	6(18.2%) <b>(<i>p</i> =0.122)</b>	9(27.3%)
Edad en años promedio (DS)	38.5( $\pm$ 10.8) <b>(<i>p</i>= 0.545)</b>	40.3 ( $\pm$ 14.1) <b>(<i>p</i>= 0.105)</b>	43.4( $\pm$ 13.6)
Residencia rural n (%)	12(36.4%) <b>(<i>p</i>= 0.796)</b>	11(33.3%) <b>(<i>p</i>= 0.05)</b>	5(15.2%)
Media (DS) del tiempo quirúrgico en minutos	60.0( $\pm$ 7.5) <b>(<i>p</i>= 0.478)</b>	61.4( $\pm$ 8.0) <b>(<i>p</i>= 0.15)</b>	62.7 ( $\pm$ 7.9)

Fuente: formularios de investigación.  
Elaborado por la autora.



### Nivel del dolor según grupo asignado y tiempo de valoración postoperatorio

Al valorar el dolor (mediante la aplicación de la escala análoga visual) posterior al acto quirúrgico se observó diferencia significativa, entre el grupo experimental y el que recibió bupivacaina, solamente, en la primera valoración (dos horas después de la cirugía) ( $p= 0.000$ ) y en las restantes valoraciones, a las 4, 12, 24 y 30 horas, las diferencias no fueron significativas ( $p=0.330$ ,  $0.397$ ,  $0.231,0.577$  respectivamente), sin embargo siempre el nivel de dolor es inferior en el grupo experimental (Tabla 2, Gráfico 1).

Al valorar el promedio del dolor (mediante la aplicación de la escala visual análoga) posterior a la realización del acto quirúrgico se observó diferencias significativas, entre el grupo Nalbufina en comparación con el grupo experimental, a las 2, el grupo experimental presentó menor dolor. Sin embargo, a las 4, 12 y 24 horas después de la cirugía la media de dolor se mantuvo inferior en el grupo control con nalbufina ( $P= 0.038$ ,  $0.000$ ,  $0.370$ ,  $0.012$  respectivamente). En cambio, a las 30 horas, la diferencia no fue significativa ( $p=0.942$ ). (Tabla 2, Gráfico 1).

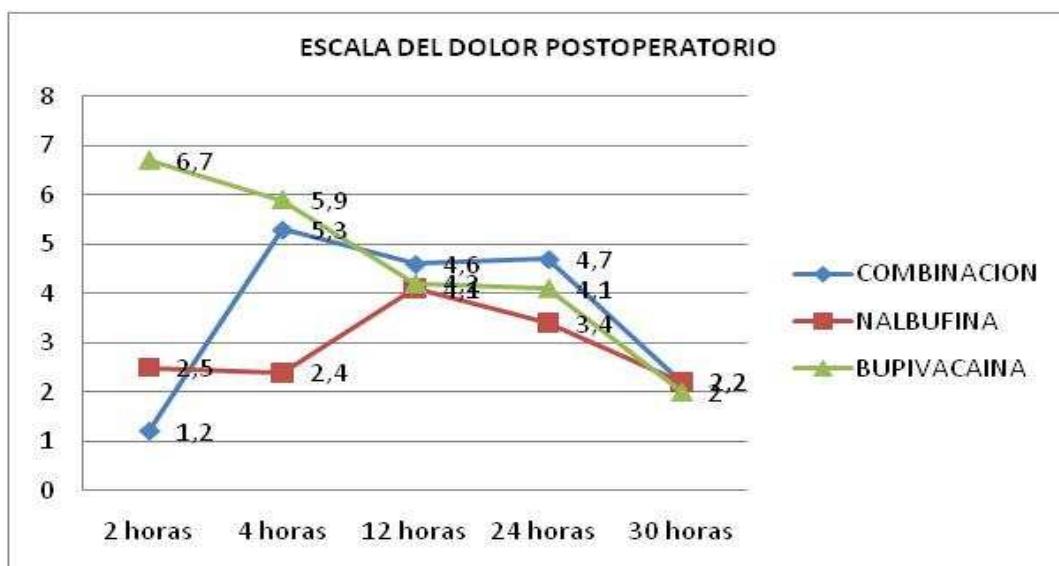
**Tabla2.**

**Nivel del dolor según grupo de asignación y el tiempo de valoración. Hospital Vicente Corral Moscoso, 2010**

Tiempo de evaluación	Terapia combinada n=33	Bupivacaina (33) (Valor p)	Nalbufina n= 33 (Valor p)
Nivel de dolor a las 2 horas	1.2±1.8	6.7 ±1.6 (p= 0.000)	2.5 ± 3.0 (p=0.038)
media (DS) del dolor a las 4 horas	5.3±3.2	5.9±2.3 (p= 0.330)	2.4 ± 1.7 (p= 0.000)
media (DS) del dolor a las 12 horas	4.6±2.1	4.2±1.6 (p= 0.397)	4.1 ± 1.9 (p= 0.370)
media (DS) del dolor a las 24 horas	4.7±2.4	4.1±1.3 (p=0.231)	3.4 ± 1.7 (p= 0.012)
media (DS) del dolor a las 30 horas	2.2± 2.1	2.0±0.6 (p= 0.577)	2.2 ± 1.2 (p= 0.942)

Fuente: formularios de investigación.  
Elaborado por la autora.

**Grafico No. 1**  
**Valoración de la escala del dolor posterior a la realización de la cirugía (horas)**  
**Hospital Vicente Corral Moscoso 2009- 2010**



Fuente: Tabla 2.  
Elaborado por la autora



## Comparación de la eficacia analgésica entre los que recibieron terapia combinada y Bupivacaina

En la primera valoración (2 h después de la realización de la cirugía), hubo 4 (12.1%) pacientes con episodios de dolor en el grupo experimental y 28 (84.8%), en el grupo control. La diferencia fue significativa RR = 0.143; IC 95% 0.1-0.4; p= 0.000; RAR 72.7%; RRR 85.7% y el NNT de 1.4. A las 4, 12 y 24 horas hubo episodios de dolor similares en ambos grupos (p> 0.05) y a las 30 horas hubo 4 (12.1%) pacientes con episodio de dolor en el grupo experimental y 0% en el grupo control (Tabla 3).

**Tabla 3.**

### Eficacia analgésica comparada entre los que recibieron terapia analgésica combinada y Bupivacaina: Hospital Vicente Corral Moscoso, 2010

Control analgésico según horas	Grupo Experimental (n=33)	Bupipacaina (n=33)	RR	IC 95%	P
0-2	4(12.1)	28 (84.8)	0.143	0.056-0.362	0.000
2-4	21(63.6)	22(66.7)	0.95	0.671-1.359	0.796
4-12	16 (48.5)	16 (48.5)	1.000	0.608-1.644	1.000
12-24	17(51.5)	12(36.4)	1.417	0.809-2.479	0.215
24-30	4 (12.1)	0 (0.0%)			0.039

Fuente: formularios de investigación.  
Elaborado por la autora.



## Comparación de la eficacia analgésica entre los que recibieron terapia combinada y Nalbufina

En la primera valoración (2 horas después de la realización de la cirugía), hubo 4 (12.1%) pacientes con episodios de dolor en el grupo experimental y 11 (33.3%), en el grupo control. La diferencia no fue significativa RR = 0.364; IC 95% 0.129-1.026; p= 0.040. A las 4 horas, en el grupo experimental hubo 21(63.6% pacientes con episodios de dolor y en el grupo control, 7(21.2%). La diferencia fue significativa a favor del grupo control (RR 3.00; IC 95% 1.480-6.080; p= 0.000). A las 12, 24 y 30 horas no hubo diferencias significativas en el control del dolor RR=1.000, IC 95% 0.608-1.644, p=1.00; RR 1.700, IC 95% 0.920-3.142, p=0.080 y RR=1.333, IC 95% 0.323-5.500 y p=0.689 respectivamente (Tabla 4).

**Tabla 4.**

### Eficacia analgésica comparada entre los que recibieron terapia analgésica combinada y nalbufina: Hospital Vicente Corral Moscoso, 2010

Control analgésico según horas	Mezcla (n=33)	Nalbufina (n=33)	RR	IC 95%	P
0-2	4 (12.1)	11(33.3)	0.364	0.129-1.026	0.040
2-4	21 (63.6)	7(21.2)	3.000	1.480-6.080	0.000
4-12	16 (48.5)	17 (51.5)	1.000	0.608-1.644	1.000
12-24	17(51.5)	10(30.3)	1.700	0.920-3.142	0.080
24-30	4(12.1)	3(9.1)	1.333	0.323-	0.689*

Fuente: formularios de investigación.  
Elaborado por la autora.



Al valorar el promedio de dosis suplementaria total de analgésicos posterior a la realización del acto quirúrgico se observó que el grupo Bupivacaína recibió más dosis ( $2.88 \pm 0.89$ ), seguido del grupo experimental ( $2.12 \pm 0.78$ ) con una  $p = 0.004$  y el grupo Nalbufina requirió menos dosis ( $1.55 \pm 0.71$ ) con una  $p = 0.124$ . (Tabla 5).

**Tabla 5.**

**Dosis suplementaria de analgésica según grupo de asignación**

Dosis suplementaria	Grupo Experimental	Grupo control Bupivacaina (Valor p)	Grupo control Nalbufina (Valor p)
Media ± DS	$2.12 \pm 0.78$	$2.88 \pm 0.89$ ( $p = 0.004$ )	$1.55 \pm 0.71$ ( $p = 0.124$ )

**Fuente:** formularios de investigación

**Elaborado por la autora**



## 6. DISCUSION

El control satisfactorio del dolor postoperatorio sigue siendo un reto en el ámbito quirúrgico. A diferencia de otros tipos de dolor agudo, las características e intensidad del dolor postoperatorio no son impredecibles, por lo que debemos anticiparnos al mismo evitando así sus inconvenientes y complicaciones.<sup>(32)</sup> Hay que tener en cuenta que el dolor postoperatorio es más fácil prevenirlo que tratarlo; por ello, entre los objetivos de los anestesiólogos, cirujanos y Unidades del Dolor debe figurar como primordial el tratamiento efectivo del dolor postoperatorio de manera agresiva y multimodal.<sup>(35)</sup>

En la analgesia multimodal se combinan AINES, que alteran la transducción, anestésicos locales que afectan la transmisión y narcóticos que afectan la modulación del dolor.<sup>(5,6,7)</sup>

En el presente trabajo se consideró el concepto de Analgesia Preventiva cuando se aplica el método analgésico previo a la incisión quirúrgica; realizamos la comparación entre tres grupos, dos de ellos recibieron un sólo analgésico (nalbufina o bupivacaína) antes de la incisión quirúrgica, y el tercer grupo la mezcla de los dos, considerando éste último como grupo experimental.

Al comparar las características demográficas y clínicas de los tres grupos, éstos fueron similares en las variables, edad promedio en años, lugar de residencia, tiempo de duración del acto quirúrgico, pero fueron significativamente diferentes en las variables días de hospitalización y complicaciones postquirúrgicas.

Fernández y col<sup>(40)</sup>, refieren que el alivio del dolor no puede lograrse con un sólo método sin producir efectos secundarios importantes, recomendando regímenes combinados de analgesia multimodal. Con esta investigación se logró una reducción significativa del dolor mediante el uso de una sola droga administrada de forma preventiva. Si bien es cierto con esta investigación, no se consiguió EVA 0 como en el estudio antes mencionado, pero se obtuvo valores menores a las 2



horas con una media de  $2.5 \pm 3$  y a las 30 horas posquirúrgicas de  $2.2 \pm 1.2$  cuando se utilizó nalbufina sola, así como la combinación de Nalbufina y Bupivacaína con una media de  $1.2 \pm 1.8$  a las 2 horas postquirúrgicas y de  $2.2 \pm 2.1$  a las 30 horas.

Estudios como el realizado por George P<sup>(36)</sup>, en el cual demuestra que la infiltración local preincisional más instilación intraperitoneal de bupivacaína a principios de la Colecistectomía laparoscópica se logra obtener los puntajes de EVA más bajos, siendo este un método seguro y válido para reducir el dolor después del procedimiento quirúrgico; sin embargo en esta investigación los resultados no fueron similares. Primero, porque la analgesia preventiva utilizada, fue Nalbufina pre quirúrgica más la infiltración de bupivacaína a nivel periportal no así, sin instilación intraperitoneal como lo describe el estudio antes mencionado, por lo cual los resultados obtenidos fueron positivos durante las 2 primeras horas postoperatorias que se justificaría con la carga de dos analgésicos administrados; posteriormente los resultados a las 4, 12, 24 y 30 horas se inclinaron para el grupo que recibió Nalbufina sola, con una media de  $2.4 \pm 1.7$ ;  $4.1 \pm 1.9$ ;  $3.4 \pm 1.7$  y  $2.2 \pm 1.2$  respectivamente , demostrando que éste analgésico por si solo podría utilizarse como analgésico preventivo según este estudio.

Norfolk y Norwich, realizaron un estudio doble ciego, de manera aleatoria al final de las colecistectomías laparoscópicas, administrando inyecciones por vía intraperitoneal dividiendo el universo en 3 grupos, administrando al grupo 1, solución salina fisiológica, grupo 2, bupivacaína y grupo 3, bupivacaína más 2 mg de morfina. El requerimiento analgésico postoperatorio se realizó con metamizol administrado por vía intravenosa. Los resultados obtenidos es que el consumo adicional de metamizol fue significativamente menor en el grupo 3 que en el grupo 1 durante las primeras 6 h después de la cirugía. Sin embargo, las dosis acumuladas de metamizol también fueron menores en el grupo 2 que en los grupos 1 y 3 durante todo el estudio.<sup>(36)</sup>.



En nuestro estudio al comparar la administración de dos fármacos (nalbufina y Bupivacaína) con Bupivacaína y Nalbufina por separado, se comprobó que el grupo que recibió sólo infiltración con Bupivacaína necesitó analgesia suplementaria (nalbufina 10 mg vv.) desde las primeras 2 horas postoperatorias, no así en el caso de aquellos pacientes que recibieron ambos medicamentos (nalbufina y Bupivacaína) o que recibió Nalbufina sola, quienes tuvieron valores de EVA bajos, por lo tanto la analgesia suplementaria a administrar, coincidirá con los valores de EVA mayores a 4, que en este caso corresponderían a ser administrados a las 4, 12 y 24 horas postoperatorias respectivamente.

No hay estudios muchos realizados con Nalbufina como analgésico preventivo, únicamente se ha realizado investigaciones utilizándolo como analgésico suplementario o asociado a otros analgésicos en las colecistectomías laparoscópicas como es el realizado por Paz y col, que ofrece un 40% de pacientes que no requieren de analgésicos adicionales por 24 horas <sup>(11)</sup>, mientras que un 60% de pacientes que recibieron instilación e infiltración de anestésico periportal e intraperitoneal no lo requirieron<sup>(11)</sup>

En ésta investigación realizada, la Nalbufina tuvo mejor respuesta que asociada a Bupivacaína, o Bupivacaína sola, además la Nalbufina fue administrada como analgésico suplementario utilizándose menos dosis en los pacientes a los cuales se les administró la combinación de Nalbufina y Bupivacaína con una media de  $2.12 \pm 0.78$  dosis que fueron valoradas en las primeras 30 horas postoperatorias, en el caso de la Nalbufina sola, administrada preincisional la media fue de  $1.55 \pm 0.71$  dosis suplementarias y en el caso de Bupivacaína sola fue de  $2.88 \pm 0.89$  dosis.

Con ésta investigación se concluyó que; la Nalbufina por si sola tuvo mejor respuesta al dolor postcolecistectomía laparoscópica al ser utilizada como analgésico preventivo; la combinación de Nalbufina intravenosa preincisional más la administración de Bupivacaína con infiltración local a nivel periportal tuvo mejor respuesta únicamente a las dos 2 horas posquirúrgicas, en los 3 grupos se



necesitó de analgesia suplementaria para controlar el dolor postcolectomía laparoscópica, por lo tanto la bupivacaína sola no tiene eficacia como analgésico preventivo en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, la Nalbufina por si sola podría ser utilizada como analgésico preventivo superando a la combinación de Nalbufina y Bupivacaína en pacientes que se sometan a colecistectomía laparoscópica electiva como fue el objeto de nuestro estudio.



## CONCLUSIONES:

1. El dolor postoperatorio valorado en las primeras 30 horas, fue mayor en el grupo de pacientes que recibió únicamente infiltración con Bupivacaína periportal (preincisional), menor intensidad de dolor se obtuvo con nalbufina y la combinación de ambos fármacos respectivamente
- 2- La dosis analgésica suplementaria total administrada en las primeras 30 horas postquirúrgicas previa utilización de EVA, fue mayor en el grupo de pacientes que recibió únicamente infiltración con Bupivacaína periportal preincisional, en menor número el grupo experimental y el grupo que recibió Nalbufina sola
- 3- Todos los pacientes necesitaron dosis analgésicas suplementarias, en éste caso de Nalbufina.
- 4- Finalmente podemos decir que la analgesia preventiva con la utilización de Nalbufina sola es eficaz y segura. Este estudio no apoya la necesidad de la terapia analgésica multimodal preventiva como otros, sin embargo los resultados pudieron encontrar sesgo, pues, a diferencia de otros estudios este trabajo no realizó instilación del anestésico local a nivel intraperitoneal, y este detalle puede haber influido en los resultados.



## RECOMENDACIONES:

1. Protocolizar la evaluación de la escala visual análoga del dolor en la sala de cuidados postanestésicos.
2. Realizar otros estudios con otros métodos de analgesia como la multimodal para un mejor control del dolor postoperatorio, con el propósito de obtener un paciente pos operado con nada o leve dolor que le permita una pronta y adecuada recuperación, sin mayores complicaciones.



## BIBLIOGRAFIA

1. Ray H. d' Amours, MD y Ferrante F. Michael, MD. Fármacos peri operatorios y tratamiento del dolor postoperatorio. Clínicas de Anestesiología de Norteamérica. México, McGraw-Hill Interamericana... Vol. 2. 1997.
2. Buggedo G, Cárcamo C, Maertens R, Dagnino J, Muñoz H. Preoperative percutaneous ilioinguinal and iliohypogastric nerve block with 0.5% bupivacaine for post-herniorrhaphy pain management in adults. Regional Anesthesia 1990.
3. Flecknell P. Current concepts of pain and nociception in animals. Recent Advances in NSAills Therapy in Small Animals 1999; pp 5-8
4. Katz J, Kavanagh B (1992): Preventive analgesia: Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative Pain. *Anesth.* 77,439-446.
5. Bonica JJ. Anatomic and physiologic basis of nociception and pain. En JJ Bonica. The management of pain. 2nd ed. Philadelphia: 1990: 19-28.
6. Rawai N (2002): Dolor postoperatorio y su tratamiento. En: Prithvi P. <ed> Tratamiento práctico del dolor, 3era. Edic. pp 1045-1092. Madrid: Mosby.
7. Merskey H: Classification of Chronic pain: Description of chronic pain syndromes and definition of pain terms. Pain 3: SI, 1986.
8. Schwartz, Principios de Cirugía Mc Graw-Hill. 6ta edición. Tomo II, México 1994.
9. Carmona J. Efecto analgésico de Bupivacaína intraperitoneal en la colecistectomía laparoscópica, estudio prospectivo. Vol. 61 Venezuela 2008
10. Paille C. Vías de conducción del estímulo doloroso. En C. Paille, H. Saavedra (Eds.). El dolor, aspectos básicos y clínicos. Santiago: Mediterráneo, 1990: 31-47.
11. Paz R. Analgesia postoperatoria con Nalbufina y Lidocaína. Bolivia, La Paz 1999.
12. Stephen E.Daniels. Et al. The analgesic efficacy of valdecoxib vs. oxycodone/acetamin opens after oral surgery JADA.Vol.133.May 2002 Pg 611-622.
13. Buggedo G, Muñoz H, Torregrosa S, Dagnino J. Infusión de Morfina para el manejo del dolor posoperatorio en pacientes sometidos a cirugía abdominal alta. Rev Med Chile 1994.
14. Kehlet H. Surgical stress: The role of pain and analgesia. Br J Anaesth 1989;
15. Baron JF, Bertrand M, Barré E et al. Combined epidural and general anesthesia versus general anesthesia for abdominal surgery. Anesthesiology 1991.
16. Sempertegui F. La investigación en medicina. Reflexiones teóricas y fundamentos metodológicos. 2da edición. Universidad Central del Ecuador. Edit. Universitaria. 1999.
17. Rodríguez G. Estadística aplicada a la investigación. Manual de Investigación Clínica. San José, Editorial ICIC. Pago 109-134.



18. Riegelman RK. Como estudiar un estudio y probar una prueba: Lectura crítica de la literatura médica. Publicación científica 531. O.P.S. 1992. .
19. Elhakim, Efectos de la lidocaína por vía intraperitoneal en combinación con tenoxicam intravenosa o intraperitoneal en el alivio del dolor y la recuperación intestinal después de la colecistectomía laparoscópica Tomo 44, N ° 8 de septiembre de 2000, pp. 929-933
20. Fricke J. et al. Valdecoxib is more Efficacious than Rofecoxib in Relieving Pain Associated with Oral Surgery. Dental Center, Austin, Texas, USA. Study 064. Pfizer Central Research.
21. Desjardins PJ, et al. Anesthesiology 2002 Sep vol 97-3 pag: 565-73
22. Bonica. Terapéutica del Dolor. Editorial McGraw Hill. Interamericana. México DF. Tercera edición. 2003. Pág. 266-88.
23. Delgado M José et al. Manual de Neurociencia Editorial Síntesis S.A. 1998. Madrid Pg 459-81.
24. Malan TP Jr, Gordon S, Hubbard R, Snabes M.. The cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium is as effective as 12 mg of morphine administered intramuscularly for treating pain after gynecologic laparotomy surgery. Anesth Analg 2005; 100(2):454-60
25. Torres LM, Cabrera J, Martínez J, Calderón E, Fernández S, Chaves J. The specific cox-2 inhibitor valdecoxib provides effective analgesia after laparoscopic cholecystectomy surgery. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2004;51(10):576-82
26. Amescua C. Utilidad de los COX2 en el manejo del dolor postoperatorio URL disponible en: <http://www.comexan.com.mx>.
27. Gan TJ, Joshi GP, Zhao SZ, Hanna DB, Cheung RY, Chen C. Presurgical intravenous parecoxib sodium and follow-up oral valdecoxib for pain management after laparoscopic cholecystectomy surgery reduces opioid requirements and opioid-related adverse effects. Acta Anaesthesiol Scand. 2004;48(9):1194-207.
28. Gan TJ, Joshi GP, Viscusi E, Cheung RY, Dodge W, Fort JG, Chen C. Preoperative parenteral parecoxib and follow-up oral valdecoxib reduce length of stay and improve quality of patient recovery after laparoscopic cholecystectomy surgery. Anesth Analg. 2004; 86(6):1665-73.
29. Desjardins PJ, Shu VS, Recker DP, Verburg KM, Woolf CJ. A single preoperative oral dose of valdecoxib, a new cyclooxygenase-2 specific inhibitor, relieves post-oral surgery or bunionectomy pain. Anesthesiology. 2002; 97(3):565-73.
30. Castillo X, Fuentealba P, Klenner R, Sanhueza E, Acuña G. Valdecoxib 25 mg vs Dipirona 300 mg preoperatorio para analgesia post operatoria en colecistectomía videolaparoscópica. Revista Chilena de Anestesiología 2003; 32:2-10.
31. Boccara G, Chaumeron UN, Pouzeratte Y, Mann C., The preoperative



- administration of ketoprofen improves analgesia after laparoscopic cholecystectomy in comparison with propacetamol or postoperative, Br J Anaesth. 2005 Mar;94(3):347-51.
32. Louizos AA, Hadzilia SJ, Leandros E, et al, Postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a placebo-controlled double-blind randomized trial of preincisional infiltration and intraperitoneal instillation of levobupivacaine 0.25%. Surg Endosc. 2005 Nov;19(11):1503-6.
33. Merchán M, Cabrera J, Astudillo R, Analgesia preventiva en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el Hospital Vicente Corral Moscoso entre octubre del 2003 y enero del 2004, tesis para grado de Cirugía General Universidad de Cuenca 2005.
34. Maestroni U, Sortini D, Devito C, et al. A new method of preemptive analgesia in laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc. 2002 Sep;16(9):1336-40.
35. Alexander P, Boddy BM, BCh, The Effect of Intraperitoneal Local Anesthesia in Laparoscopic Cholecystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis From the Department of General Surgery, Norfolk and Norwich University Hospital, United Kingdom. April 25, 2006.
36. Hernández-Palazón J Intraperitoneal application of bupivacaine plus morphine for pain relief after laparoscopic cholecystectomy European Journal of Anaesthesiology 2003; 20: 891–896
37. Alkhamesi NA, Peck DH, Lomax D, Darzi AW. Aerosolized bupivacaine reduces post-laparoscopic pain: a randomized controlled double blinded clinical trial. J Pain 2006;7 (S2):P3.
38. Stoelting RK: Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice, 2nd edition, 1991.
39. Mc Quay HJ. Pre-emptive analgesia. Br J Anaest 1992;69:1-3.
40. Fernández DPL y Col. Eficacia de la analgesia preventiva asociada a la anestesia regional peridural. An Med Asoc Med Hosp NBC 200;45(1):70-75



## ANEXOS

### HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, Dra. Silvana Ojeda Orellana con CI 010320038, residente del Posgrado de Cirugía, solicito a usted, ser partícipe como parte del a muestra de mi trabajo de grado titulado “NALBUFINA, BUPIVACAÍNA, Y SUS COMBINACION PARA EL CONTROL DEL DOLOR EN PACIENTES SOMETIDOS A COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICA” por lo tanto, al ser considerado usted, paciente idóneo para este estudio por la patología que padece (colesterolitiasis) cuya edad está comprendida entre 20 y 60 años, así como de no padecer enfermedades asociadas (diabetes, HTA, etc.) se me permita realizar en su persona este estudio que consistirá en dividir tres grupos de trabajo: Grupo A) al que se le administrará 30 minutos antes de su intervención quirúrgica (colecistectomía laparoscópica) una dosis de 10 mg de un analgésico (nalbufina) vía venosa, el grupo B) durante la cirugía se le administrará una dosis de e200cc de un anestésico (Bupivacaína al 0.25%) en el sitio de la incisión y el grupo C) se le administrará 30 minutos antes de la cirugía una dosis de analgésico (Nalbufina) y una dosis de un anestésico (Bupivacaína) en el sitio de la incisión. Después de administrar los correspondientes analgésicos, se le mantendrá a usted, controlando su dolor a las 2 horas, 4 horas, 12 horas, y 24 horas a partir del momento que sale de quirófano, en caso de existir dolor se le administrar una dosis adicional (rescate) del mismo analgésico antes recibido (Nalbufina). Para su conocimiento estos dos analgésicos se utilizarán para valorar el control del dolor después de la cirugía, por lo que cada uno de ellos tiene sus efectos secundarios. En el caso de utilizar el analgésico (Nalbufina) este podría producir sedación, mareos, vértigo, dolor de cabeza, náusea, vómitos, alteraciones respiratorias leves y en el caso de la Bupivacaína, podría producir rash, alteraciones del corazón, cianosis, náusea, vómito.

Por lo tanto, al tener usted conocimiento de todos estos procedimientos terapéuticos y ser aplicados en su persona, además explicados exhaustivamente, solicito SU CONSENTIMIENTO para que sea realizado dicho procedimiento terapéutico. Por medio de este consentimiento, queda para su conocimiento que puede ser revocado por usted en cualquier momento antes de la realización del procedimiento.

Cuenca, a ..... , de..... de .....

Nombre y Firma de paciente

No. Cédula Identidad



## ANEXO 2

### Analgesia Preventiva

#### Formulario para la Obtención de datos

Nombre: # H.C.....

Dirección:

Teléfono:

1.- Sexo: Masculino. .... Femenino. ....

2.- Edad:

3.- Grupo de asignación: A....., B.....

4.- Acto Quirúrgico:

4.1.- Tiempo de intervención. ....

4.2.- Complicaciones del acto quirúrgico: Si....., No.....

5.- POSTOPERATORIO (valorado en un total de 24 horas)

Dolor postoperatorio de 0 – 2 H:

Escala Análoga Visual.....

Dolor postoperatorio de 2.1 – 4 H:

Escala Análoga Visual.....

Dolor postoperatorio de 4.1 – 12 H:

Escala Análoga Visual.....

Dolor postoperatorio de 12.1 – 24 H:

Escala Análoga Visual .....

Dolor postoperatorio más de 24 horas

Escala Análoga Visual .....

### 6.- ANALGESIA POSTOPERATORIA Y SUPLEMENTARIA.

Analgesia postoperatoria de 0 – 2 H : Si ....., No.....

Analgesia postoperatoria de 2.1 – 4 H : Si ....., No.....

Analgesia postoperatoria de 4.1 – 12 H : Si ....., No.....

Analgesia postoperatoria de 12.1 – 24 H : Si ....., No.....

Analgesia postoperatoria más de 24 H : Si ....., No.....

TOTAL DE DOSIS :.....

Analgesia suplementaria: SI ..... NO.....

7.- Días de Hospitalización:



### ANEXO 3

#### CUESTIONARIO BREVE PARA LA EVALUACIÓN DEL DOLOR ESCALA ANÁLOGA VISUAL.

Valoración del dolor postoperatorio:

Período postoperatorio de 2 horas

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

Valoración del dolor postoperatorio:

Período postoperatorio de 4 horas

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

Valoración del dolor postoperatorio:

Período postoperatorio de 12 horas

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

Valoración del dolor postoperatorio:

Período postoperatorio de 24 horas

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

Valoración del dolor postoperatorio:

Período postoperatorio de más de 24 horas

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10



**A Randomization Plan from <http://www.randomization.com>**

1. B \_\_\_\_\_
2. A \_\_\_\_\_
3. B \_\_\_\_\_
4. B \_\_\_\_\_
5. A \_\_\_\_\_
6. C \_\_\_\_\_
7. A \_\_\_\_\_
8. C \_\_\_\_\_
9. A \_\_\_\_\_
10. C \_\_\_\_\_
11. B \_\_\_\_\_
12. C \_\_\_\_\_
13. C \_\_\_\_\_
14. A \_\_\_\_\_
15. B \_\_\_\_\_
16. A \_\_\_\_\_
17. A \_\_\_\_\_
18. C \_\_\_\_\_
19. A \_\_\_\_\_
20. C \_\_\_\_\_
21. C \_\_\_\_\_
22. B \_\_\_\_\_
23. A \_\_\_\_\_
24. B \_\_\_\_\_
25. C \_\_\_\_\_
26. B \_\_\_\_\_
27. A \_\_\_\_\_
28. B \_\_\_\_\_
29. B \_\_\_\_\_
30. C \_\_\_\_\_
31. B \_\_\_\_\_
32. C \_\_\_\_\_
33. A \_\_\_\_\_
34. B \_\_\_\_\_
35. B \_\_\_\_\_
36. A \_\_\_\_\_
37. C \_\_\_\_\_
38. A \_\_\_\_\_
39. B \_\_\_\_\_
40. B \_\_\_\_\_
41. C \_\_\_\_\_
42. A \_\_\_\_\_
43. C \_\_\_\_\_



44. B \_\_\_\_\_  
45. B \_\_\_\_\_  
46. A \_\_\_\_\_  
47. A \_\_\_\_\_  
48. A \_\_\_\_\_  
49. A \_\_\_\_\_  
50. C \_\_\_\_\_  
51. B \_\_\_\_\_  
52. C \_\_\_\_\_  
53. C \_\_\_\_\_  
54. C \_\_\_\_\_  
55. B \_\_\_\_\_  
56. A \_\_\_\_\_  
57. A \_\_\_\_\_  
58. B \_\_\_\_\_  
59. A \_\_\_\_\_  
60. A \_\_\_\_\_  
61. C \_\_\_\_\_  
62. C \_\_\_\_\_  
63. B \_\_\_\_\_  
64. C \_\_\_\_\_  
65. B \_\_\_\_\_  
66. C \_\_\_\_\_  
67. A \_\_\_\_\_  
68. A \_\_\_\_\_  
69. A \_\_\_\_\_  
70. C \_\_\_\_\_  
71. B \_\_\_\_\_  
72. A \_\_\_\_\_  
73. C \_\_\_\_\_  
74. B \_\_\_\_\_  
75. B \_\_\_\_\_  
76. C \_\_\_\_\_  
77. B \_\_\_\_\_  
78. B \_\_\_\_\_  
79. A \_\_\_\_\_  
80. C \_\_\_\_\_  
81. C \_\_\_\_\_  
82. C \_\_\_\_\_  
83. C \_\_\_\_\_  
84. C \_\_\_\_\_  
85. A \_\_\_\_\_  
86. B \_\_\_\_\_  
87. A \_\_\_\_\_



88. A \_\_\_\_\_  
89. A \_\_\_\_\_  
90. B \_\_\_\_\_  
91. B \_\_\_\_\_  
92. A \_\_\_\_\_  
93. A \_\_\_\_\_  
94. B \_\_\_\_\_  
95. C \_\_\_\_\_  
96. B \_\_\_\_\_  
97. B \_\_\_\_\_  
98. C \_\_\_\_\_  
99. C \_\_\_\_\_

99 subjects randomized into 3 blocks

To reproduce this plan, use the seed 11038