

Evaluación comparativa de la efectividad en el manejo del dolor posthemorroidectomía con tres estrategias farmacológicas diferentes

Sebastián Olivares Medina^{1,2,a}, Gonzalo Campaña Villegas^{1,2,b},
Marcelo Rodríguez González^{1,2,c}, Alejandro Readí Vallejos^{1,2,d}

Comparative evaluation of effectiveness in pain management and postoperative evolution with the use of oral tramadol/paracetamol, topical nifedipine and transdermal buprenorphine after hemorrhoidectomy

Introduction: Hemorrhoidectomy produces intense postoperative pain, recommending multimodal analgesia for its management, remaining as an unresolved problem. The aim of this study was to evaluate the analgesic effectiveness of three pharmacological combinations for post-hemorrhoidectomy pain. **Material and Method:** A prospective, randomized clinical study, conducted at the INDISA Clinic, between December 2019 and December 2021, including patients with an indication for elective hemorrhoidectomy. Hemorrhoidectomies associated with another surgical procedure, pregnant/lactating women, adverse drug reactions (ADRs) to the study drugs, liver and kidney diseases, or mental disorders/disabilities were excluded. Group I (control): Ketorolac, Tramadol, Paracetamol. Group II: Group I and Nifedipine 0.2% topical. Group III: Buprenorphine patch 10 mcg/hour, Paracetamol and Ketorolac. Associated with a diet rich in fiber, polyethylene glycol, sitz baths, and omeprazole. Descriptive and analytical statistics were used using Chi-square, ANOVA-Bonferroni, Kruskal Wallis, Wilcoxon and Fisher test. Software R, using an alpha of 5%. Of 117 patients, 39 = Group I, 41 = Group II and 37 = Group III were enrolled. **Results:** There were no differences in analgesic effectiveness ($p = 0.45$). For the ADRs, it was observed that the patients with Buprenorphine had more nausea ($p = 0.08$), vomiting ($p = 0.04$), dermatitis ($p < 0.001$) and itching ($p = 0.006$). **Discussion and Conclusion:** There were no significant differences for post-hemorrhoidectomy analgesic effectiveness when comparing the study groups. The use of topical nifedipine is recommended as a complement to multimodal therapy as it improves results without increasing adverse drugs reaction (ADR). The use of buprenorphine presented more ADR without better results as an analgesic. The main determinant for pain relief was the time elapsed since surgery.

Key words: hemorrhoidectomy; pain; analgesia; surgery; postoperative; analgesia.

Resumen

Introducción: La hemorroidectomía produce un intenso dolor postoperatorio recomendándose la analgesia multimodal para su manejo, manteniéndose como problema no resuelto. El objetivo fue evaluar la efectividad analgésica de tres combinaciones farmacológicas para el dolor post-hemorroidectomía. **Material y Método:** Estudio clínico prospectivo, aleatorizado, realizado en Clínica INDISA, entre diciembre 2019 y diciembre 2021, incluyendo pacientes con indicación de hemorroidectomía electiva. Se excluyeron hemorroidectomías asociadas a otro procedimiento quirúrgico, embarazadas/lactancia, reacciones adversas a medicamentos (RAM) a los fármacos en estudio, enfermedades hepáticas, renales o alteraciones/discapacidades mentales. Grupo I (control): Ketorolaco, Tramadol, Paracetamol. Grupo II: Grupo I y Nifedipino 0,2% tópico. Grupo III: Buprenorfina en parche 10 mcg/hora, Paracetamol y Ketorolaco. Asociado a régimen rico en fibra, polietilenglicol, baños de asiento y omeprazol. Se utilizó estadística descriptiva y analítica usando Chi-cuadrado, ANOVA-Bonferroni, Test de Kruskal Wallis, Wilcoxon y Fisher. Software R, utilizando un alfa del 5%. **Resultados:** De 117 pacientes, se enrolaron 39 = Grupo I, 41 = Grupo II y 37 = Grupo III. No hubo diferencias en la efectividad analgésica ($p = 0,45$). Para las RAM se observó que

¹Unidad de Coloproctología
Clínica Indisa.

²Universidad Andrés Bello,
Facultad de Medicina.
Campus Clínica Indisa.
Santiago, Chile.

^a<https://orcid.org/0000-0003-4373-9721>

^b<https://orcid.org/0000-0002-1099-0859>

^c<https://orcid.org/0000-0002-6418-1600>

^d<https://orcid.org/0000-0003-0186-5893>

Recibido el 2023-01-31 y
aceptado para publicación el
2023-03-09.

Correspondencia a:

Dr. Sebastián Olivares Medina
seba.olivares.m@gmail.com

los pacientes con Buprenorfina tuvieron más náuseas ($p = 0,08$), vómitos ($p = 0,04$), dermatitis ($p < 0,001$) y prurito ($p = 0,006$). **Discusión y Conclusiones:** No hubo diferencias significativas para la efectividad analgésica post-hemorroidectomía al comparar los grupos de estudio. El uso de nifedipino tópico se recomienda como complemento a la terapia multimodal al mejorar los resultados sin aumentar las RAM. El uso de buprenorfina presentó más RAM sin mejores resultados como analgésico. El principal determinante para el alivio del dolor fue el tiempo transcurrido desde la cirugía.

Palabras clave: hemorroidectomía; dolor; analgesia, cirugía; post operatorio; analgesia.

Introducción

La enfermedad hemorroidal se ha mantenido como una de las patologías anales benignas más prevalentes, en especial en el mundo occidental^{1,2}, estimando que cerca de un 5% de la población presenta enfermedad hemorroidal sintomática en algún grado. Se debe a la dilatación de los plexos vasculares hemorroidales submucosos. Sus síntomas principales incluyen el dolor, prurito anal³, sangrado y prolapso mucohemorroidario, siendo estos últimos los más frecuentes^{4,5}.

La hemorroidectomía convencional es el *Gold Estándar* para el manejo definitivo de la enfermedad hemorroidal, al tener una baja tasa de complicaciones y recurrencia de síntomas³. La indicación de cirugía está dada por mala respuesta a tratamiento conservador, o para los que desarrollan complicaciones^{5,6}.

La hemorroidectomía realizada como un procedimiento ambulatorio se ha descrito como el manejo quirúrgico ideal en esta patología⁷, pero la presencia de dolor intenso en el postoperatorio inmediato muchas veces obliga a retrasar el alta de los pacientes⁸. Este dolor se describe como intenso, y mantenido principalmente dentro de los primeros 7 días después de la cirugía intensificándose en el acto de defecar^{3,4,9}.

Se han descrito múltiples intentos para el manejo del dolor postoperatorio, enfrentándolo desde distintos enfoques en la misma técnica quirúrgica, tales como la hemorroidectomía cerrada o abierta¹⁰, la utilización de diferentes interfases (electrobisturí, tijeras con energía bipolar avanzada), hemorroidopexia con *stappler* circular y dearterialización, sin embargo, ninguna con evidencia concluyente^{1,4,6}. Otras alternativas descritas se enfocan en las distintas terapias analgésicas, siendo la analgesia multimodal la recomendación actual¹, incluyendo la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (ketoprofeno, ketorolaco, etc), opioides (tramadol), paracetamol, fármacos tópicos en cremas como

nitratos (nitroglicerina) o inhibidores de los canales de calcio (diltiazem, nifedipino)¹¹⁻¹³. Se han descrito otras alternativas farmacológicas como el metronidazol¹⁴, asumiendo que la colonización bacteriana es uno de los factores que colaboran en el dolor intenso^{8,9}. Estas indicaciones farmacológicas son asociadas a recomendaciones de aseo con duchoterapia y baños de asiento, curaciones, alimentación rica en fibra y laxantes para favorecer deposiciones blandas^{8,13}. A pesar de todos los esfuerzos, los resultados obtenidos no han logrado demostrar un control adecuado del dolor postoperatorio de manera significativa. Esto se evidencia en las consultas frecuentes en los servicios de urgencia o en los controles postoperatorios programados en donde se objetiva que el paciente no responde al tratamiento indicado, aumentando los días de ausencia laboral y obligando ocasionalmente a reingresar a los pacientes para terapia analgésica endovenosa.

En Chile, el manejo analgésico posterior a la cirugía hemorroidaria se plantea en base a las recomendaciones del manejo multimodal^{1,4}. La asociación de tramadol con paracetamol, resulta una mezcla analgésica potente, utilizada frecuentemente para el manejo del dolor moderado a severo^{15,16}, sin embargo, esta indicación se basa en información empírica, no existiendo estudios nacionales que avalen su uso en el periodo posthemorroidectomía.

La utilización de los bloqueadores de canales de calcio como el diltiazem o nifedipino de uso tópico es otra alternativa analgésica frecuentemente utilizada. Por una parte producen vasodilatación aumentando el flujo sanguíneo y así el suministro de oxígeno a los tejidos, mejorando la cicatrización^{11,17}, y por otra parte se describe su efecto como relajante de la musculatura lisa del esfínter anal, ya que su contracción involuntaria sería una de las principales causas de dolor¹³. La información sobre la utilización de bloqueadores de canales de calcio tópico en patología anal está documentada principalmente con el diltiazem. En Chile sólo se dispone de nifedipino

como formato de aplicación tópica, siendo éste utilizado ampliamente en los pacientes proctológicos, sin embargo, sin evidencia descrita en el manejo del dolor posthemorroidectomía.

Surge como posibilidad de manejo analgésico la administración de Buprenorfina, que corresponde a un opiáceo potente indicado principalmente para el dolor moderado a severo en pacientes oncológicos con dolor crónico o postoperados con períodos prolongados de dolor, como en cirugías traumatológicas, tales como cadera, rodilla o columna^{18,19}. Existe en distintos formatos, oral, subcutáneo o transdérmico, siendo esta última vía la más utilizada por las ventajas de aplicación y de liberación continua²⁰, no existiendo reportes asociados en este formato al manejo analgésico posthemorroidectomía.

El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad analgésica de tres combinaciones farmacológicas para el dolor defecatorio durante el período postoperatorio de hemorroidectomías, con el uso de tramadol/paracetamol oral, nifedipino tópico y buprenorfina transdérmica.

Material y Método

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado controlado, no enmascarado, monocéntrico, el que se sometió a un análisis por protocolo²¹ para el seguimiento de los grupos de intervención. Se evaluó la efectividad analgésica de 3 combinaciones farmacológicas para el manejo del dolor post hemorroidectomías. Este estudio fue conducido por la unidad de Coloproctología de Clínica INDISA-Universidad Andrés Bello, Santiago de Chile, previamente aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio Metropolitano Oriente.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con indicación de hemorroidectomía electiva con técnica de Milligan-Morgan²² (hemorroides grado III y Grado IV, categorización según lo descrito en la *American Society of Colon and Rectal Surgeons*), con score ASA I y II según la clasificación de riesgo de la *American Society of Anesthesiologist Classification*²³, con la respectiva aprobación y firma del consentimiento informado.

Se excluyeron los pacientes con hemorroidectomías asociadas a otro procedimiento quirúrgico proctológico (esfinterotomías, extracción de condilomas), cirugías de urgencia, pacientes embarazadas o en etapa de lactancia, pacientes con antecedentes de reacciones adversas a medicamentos (RAM) a cualquiera de los fármacos propuestos como terapia, pacientes con enfermedades hepáticas o renales

severas, pacientes con alteraciones o discapacidades mentales.

Fueron considerados los siguientes criterios de salida del estudio: pacientes que voluntariamente desearon salir del estudio y los que no completaron el ingreso de datos en la planilla de seguimiento.

Los pacientes que salieron del estudio se mantuvieron con las indicaciones de manejo según las guías de recomendación clínica¹.

Se realizaron hemorroidectomías de Milligan-Morgan entre 1 y 3 paquetes hemorroidarios utilizándose electrocauterio monopolar, puntos de sutura hemostática de Vicryl 3.0 solo al vértice mucoso dejando el resto del lecho quirúrgico abierto. La mayoría de los pacientes recibió anestesia raquídea, excepto 2 casos en los que solicitaron anestesia general. Todos en posición de litotomía forzada. A ninguno se le administró anestésico local en el sitio operatorio.

Se establecieron 3 grupos de pacientes con diferentes estrategias analgésicas: Grupo I (control): Tramadol + paracetamol 37,5/325 mg oral cada 8 h por 10 días, Ketorolaco 10 mg vo cada 8 h por 7 días. Grupo II: Nifedipino crema tópico al 0,2% cada 12 hr por 10 días, más las indicaciones del Grupo I. Grupo III: Buprenorfina en parche 10 mcg/hora, aplicado antes del alta reemplazándose a los 7 días por uno nuevo, Paracetamol 1 g vo cada 8 h y Ketorolaco 10 mg vo cada 8 h por 7 días.

Todos los grupos fueron dados de alta a primera hora del día siguiente de la cirugía con indicación de régimen rico en fibra, lactulosa o polietilenglicol, baños de asiento 3 veces al día y un inhibidor de la bomba de protones, como parte de la terapia multimodal recomendada.

Se evaluó el dolor en base a la escala visual análoga (EVA). Cada paciente registró de manera diaria el dolor para cada evento defecatorio, además de las posibles RAM más relevantes (cefalea, mareos, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, edema cutáneo, prurito, eritema/*rash*, insomnio) para cada fármaco utilizado. Para la obtención de la información se elaboró una planilla entregada al alta hospitalaria, que consideró el seguimiento por 14 días.

El cálculo del tamaño de la muestra se basó en estudios publicados anteriormente que informaron una mediana de dolor postoperatorio, después del procedimiento de Milligan-Morgan medido por escala visual análoga (EVA) en 6, a pesar de la analgesia intravenosa (multimodal), la combinación de paracetamol y un antiinflamatorio no esterooidal con morfina de rescate. Establecemos este punto como valor medio para el grupo de control. Para los grupos de intervención, se esperaba una

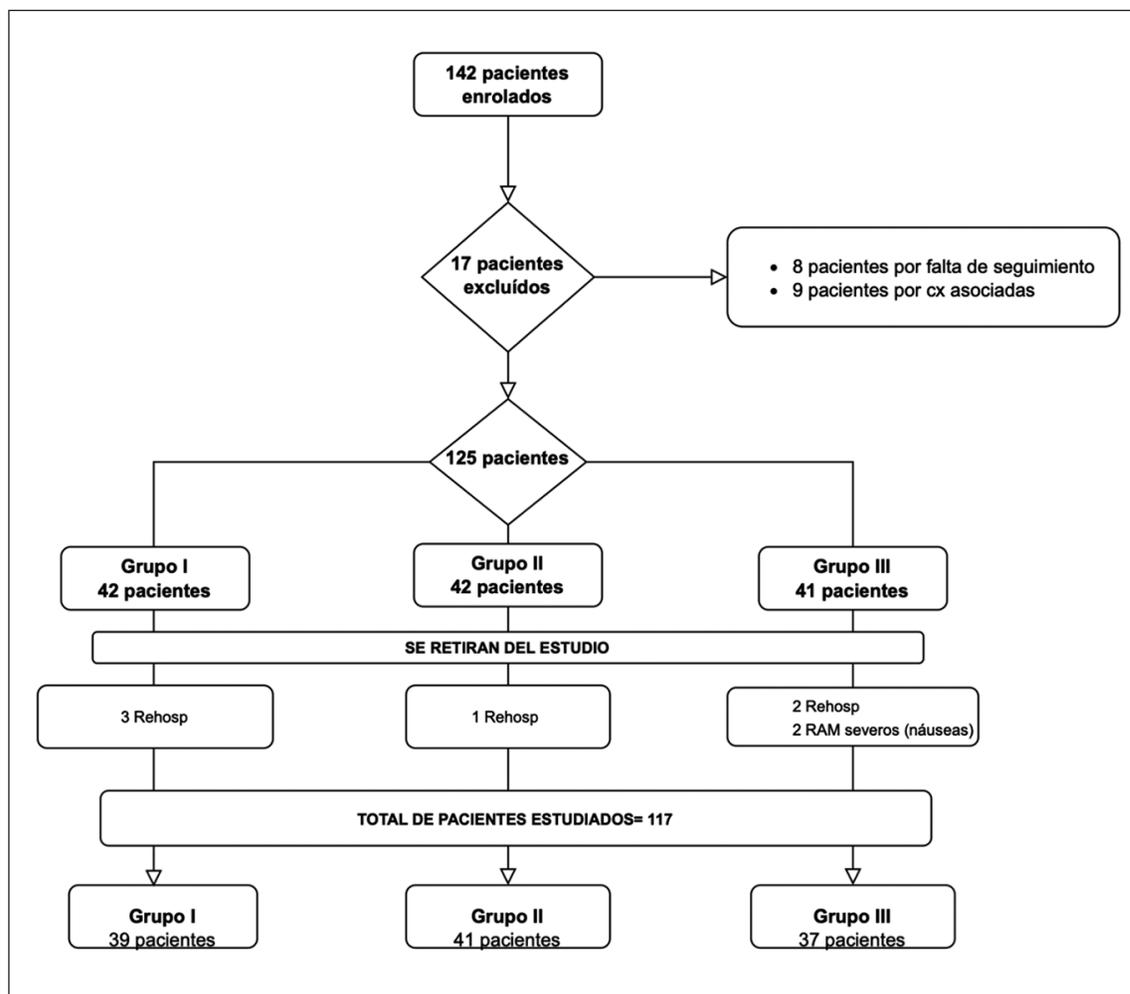


Figura 1. Flujograma de pacientes en el estudio.

reducción aproximada del 30% del dolor (mediana score EVA)²⁴. Con una potencia del 80% y un nivel de significación de $P < 0,05$, incorporando una tasa anticipada de salida del estudio de un 10%, se calculó que se requerían 30 pacientes en cada brazo del estudio²⁵.

La aleatorización fue hecha en bloques en Stata 16. Con lo que fue organizado el enrolamiento de pacientes de forma correlativa para el Grupo I, Grupo II y Grupo III. El consentimiento informado fue obtenido en todos los pacientes previo a la incorporación al grupo de estudio designado.

El presente trabajo cumple con las declaraciones Helsinki²⁶ y Taipei²⁷ y contó con la aprobación del Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente, el que está acreditado por el Ministerio de Salud de Chile.

Estrategia analítica

Analizamos la distribución de las variables cuantitativas para determinar la pertinencia del uso de métodos paramétricos. En el caso de las variables con distribución normal y varianzas homogéneas, se utilizó ANOVA de una vía para medidas repetidas con Bonferroni como método de corrección. Para las variables cuantitativas no normales, utilizamos *test* de Kruskal Wallis y *test* de Wilcoxon para datos apareados. Para evaluar la relación entre grupo asignado y las variables cualitativas como presencia de efectos secundarios, utilizamos *test* de chi-cuadrado. Por último, para medir el efecto del tratamiento en EVA, comparamos las medianas de dolor en cada intervalo de tiempo utilizando *test* de Kruskal Wallis. Todos los análisis se realizaron con el *software* R, utilizando un alfa del 5%.

Resultados

De 142 pacientes sometidos a hemorroidectomías que cumplían con los criterios de inclusión y accedieron a participar del estudio, 8 fueron excluidos por falta de seguimiento, 9 por haber sido sometidos a cirugías asociadas, 6 por complicaciones postoperatorias que necesitaron reoperaciones (fecaloma y sangrado) y 2 por RAM severos (ambos del Grupo III por vómitos), determinando un total de 117 pacientes estudiados.

El balance de los grupos fue adecuado para todas las variables (Tabla 1).

No encontramos diferencias significativas al comparar las medianas en la intensidad del dolor medido con la escala de EVA en los grupos del estudio. (Tabla 2 y Figura 2).

El Grupo III presentó diferencias significativas al concentrar un mayor número de efectos secundarios asociados a medicamentos para mareo ($P = 0,008$), vómito ($P = 0,004$), prurito ($P = < 0,001$) y eritema/*rash* ($P = 0,006$) (Tabla 3).

Tabla 1. Características Clínico-Demográficas

Variable	Grupo I (n = 39)	Grupo II (n = 41)	Grupo III (n = 37)	P-Value
Sexo masculino, n (%)	18 (46)	20 (53)	15 (40)	0,379
Edad, mediana (rango)	45 (27-72)	41 (26-71)	45 (34-72)	0,128
HTA, n (%)	3 (7,6)	9 (22)	10 (27)	0,08
DM, n (%)	3 (7,7)	3 (7,3)	4 (11)	0,836
IMC, media (SD)	25,8 (4,1)	26,0 (3,5)	24,9 (3,7)	0,395
Tabaco, n (%)	8 (20)	12 (29)	11 (29)	0,583
ASA I, n (%)	30 (77)	29 (70)	21 (56)	0,155
Nº de paquetes, mediana (rango)*	2 (1-3)	3 (1-3)	3 (1-3)	0,248

*Nº de paquetes hemorroidales resecaados en cada paciente. SD = Desviación estándar.

Tabla 2. Diferencias de medianas de EVA entre grupos por día de seguimiento

Seguimiento	Grupo I mediana (rango)	Grupo II mediana (rango)	Grupo III mediana (rango)	P valor
Día 1	7 (1-10)	7 (1-10)	7 (2-10)	0,737
Día 2	6,5 (2-10)	6 (1-10)	5 (3-10)	0,869
Día 3	7 (4-10)	7 (1-10)	4 (2-10)	0,063
Día 4	8 (1-10)	6 (2-10)	4 (1-10)	0,188
Día 5	5 (1-10)	7 (2-10)	5 (3-10)	0,249
Día 6	6 (2-10)	6 (1-10)	6 (1-10)	0,973
Día 7	6 (1-10)	6 (1-10)	6 (1-10)	0,502
Día 8	5 (1-10)	6 (1-10)	6 (2-9)	0,666
Día 9	5 (2-10)	5,5 (1-9)	5 (2-10)	0,559
Día 10	5 (0-10)	4,5 (1-9)	4 (1-10)	0,550
Día 11	4,5 (0-8)	3 (1-7)	4 (1-10)	0,203
Día 12	4 (0-9)	3 (1-8)	4 (2-10)	0,602
Día 13	4 (0-9)	3 (1-10)	3 (1-7)	0,212
Día 14	3 (0-9)	2 (0-10)	2 (1-6)	0,721

ARTÍCULO ORIGINAL

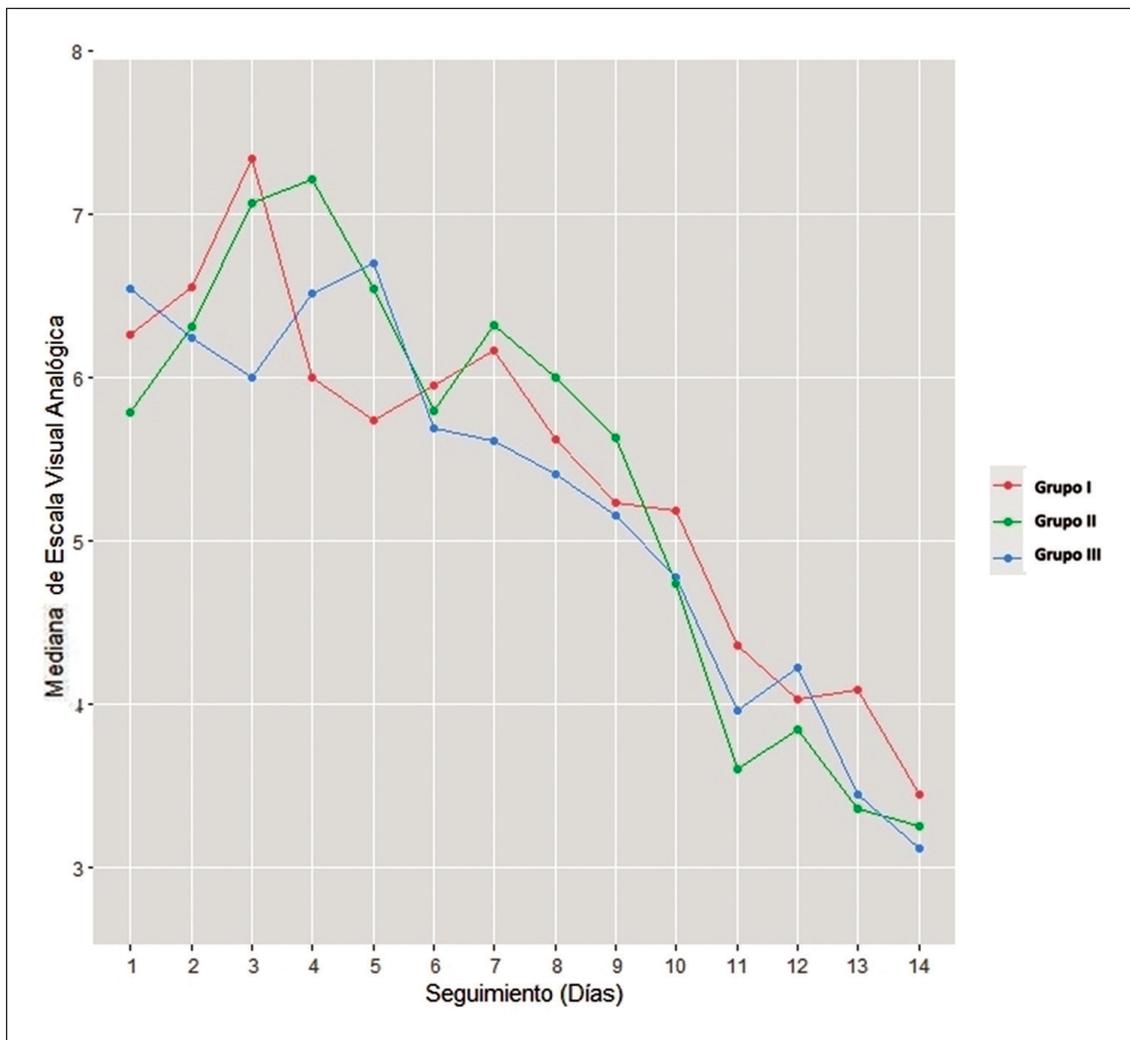


Figura 2. Medianas del seguimiento diario score de EVA.

Tabla 3. Efectos secundarios por grupo de tratamiento

Variable, n (%)	Grupo I (39)	Grupo II (41)	Grupo III (37)	P-Valor
Dolor de cabeza	9 (24)	8 (19)	12 (32)	0,418
Mareo	17 (44)	8 (19)	19 (51)	0,008
Vómito	7 (18)	1 (2)	11 (29)	0,004
Estreñimiento	24 (61)	14 (34)	16 (43)	0,051
Dolor abdominal	14 (36)	6 (14)	8 (21)	0,063
Edema cutáneo	2 (5)	2 (4)	7 (18)	0,059
Prurito	2 (5)	4 (9)	13 (35)	< 0,001
Eritema/Rash	1 (2)	0 (0)	6 (16)	0,006

Discusión

La causa exacta del dolor en hemorroidectomías permanece no del todo definida y pareciera ser multifactorial. Asumiendo que es una zona altamente sensible, el acto de defecar nos obliga a mantener el canal anal funcionalmente activo en el postoperatorio requiriendo su expansión al momento de evacuar y contracción para mantener la continencia. Esto obliga a esfuerzos terapéuticos con la intención de minimizar el dolor y mejorar la calidad de vida en el periodo postoperatorio.

Al evaluar el comportamiento del dolor, si bien no se observaron diferencias significativas, se puede observar que inicialmente la respuesta analgésica del Grupo III (parche de buprenorfina) fue mejor, registrándose en las medianas del dolor una amplitud de diferencia de hasta 2 puntos de la escala de EVA entre el 2° y 4° día de seguimiento, lo que parece ser considerable.

Resulta interesante comparar las curvas de intensidad del dolor con las presentadas por Azolas el 2010¹⁰, en que muestra un aumento de la intensidad del dolor entre el 3° y 4° día postoperatorio, de la misma forma como se refleja en nuestra casuística, como así también la tendencia mantenida de regresión hasta completar los 14 días.

Esta diferencia se tiende a igualar en la segunda mitad del seguimiento, presentando medianas de registro similares para los 3 grupos, observándose una tendencia al alivio del dolor algo más precoz en el Grupo II en la segunda mitad del seguimiento.

A diferencia de otros reportes en que se describen resultados favorables y con diferencias significativas con el uso de diltiazem tópico^{11,28}, en el Grupo II en que se utilizó el nifedipino, otro bloqueador de los canales de calcio, no presentó diferencias significativas. A pesar de esto, es el grupo que presenta menor tasa de RAM, y en alguno de ellos en forma significativa.

Desde el punto de vista de la presencia de RAM, el Grupo III aporta una significativa mayor cantidad de éstos comparado con los otros grupos, sobre todo en náuseas, vómitos, *rash* cutáneo local y prurito, destacando a dos pacientes que tuvieron que excluirse por vómitos incoercibles obligando a retirar el parche.

Las RAM asociadas al uso prolongado de opiáceos orales están descritas en pacientes con dolor posthemorroidectomía^{29,30}. Si bien colaboran en el manejo del dolor, su uso es controversial debido a la necesidad de asociar otros medicamentos para el control de RAM, como también por el riesgo a adicción.

El estreñimiento en pacientes postoperados de

hemorroides es frecuente y determina en general el momento de mayor dolor en especial en relación con las primeras evacuaciones. Siendo un síntoma transversal en todos los grupos, es en el Grupo I en el que se presenta con mayor significancia ($p = 0,051$), lo que podría explicar las mayores puntuaciones de dolor en los primeros días.

La principal debilidad de este estudio radica en los sesgos que pudieran existir al no ser un estudio doble ciego y la obligación de retirar pacientes del análisis estadístico debido a la falta de registro de datos en las planillas de seguimiento debido a reoperaciones y reacciones adversas a medicamentos, no cumpliendo con el principio de intención de tratamiento, sino que seleccionando pacientes por protocolo²¹.

Por otro lado, nuestro estudio tiene la fortaleza de ser prospectivo, controlado y aleatorizado y que, existiendo reportes que muestran beneficios relevantes con el uso de buprenorfina en otro tipo de cirugías^{18,19,31}, no existe literatura que estudie su uso posthemorroidectomía, siendo nuestro reporte el primero en este ámbito.

Conclusión

No hubo diferencias significativas para la efectividad analgésica post-hemorroidectomía al comparar los tres grupos.

El uso de nifedipino tópico muestra una tendencia a una mejor respuesta analgésica, que, aunque sin significancia estadística, muestra también una tasa de RAM significativamente menor.

El uso de buprenorfina presentó significativamente una mayor tasa de RAM sin mejores resultados como analgésico.

El principal determinante para el alivio del dolor post hemorroidectomía fue el tiempo transcurrido desde la intervención quirúrgica.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

Aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio Metropolitano Oriente.

ARTÍCULO ORIGINAL

Bibliografía

1. Davis BR, Lee-Kong SA, Migaly J, Feingold DL, Scott R, Steele SR. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids. *Clin Pract Guidel.* 2018;284-92.
2. Sneider EB, Maykel JA. Diagnosis and Management of Symptomatic Hemorrhoids. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2010;90(1):17-32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2009.10.005>.
3. Watson AJM, Hudson J, Wood J, Kilonzo M, Brown SR, McDonald A, et al. Comparison of stapled haemorrhoidopexy with traditional excisional surgery for haemorrhoidal disease (eTHoS): a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2016;388(10058):2375-85. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31803-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31803-7).
4. Barrera EA, Riquelme CJ, Bannura CG, Lizana CM. Tratamiento de la enfermedad hemorroidaria con desarterialización y pexia guiada por doppler (THD®). Experiencia inicial. *Rev Chil Cir.* 2018;70:445-8.
5. Fulle CA, Moreno LP, Quezada DF, Carvajal GG, Briones NP, Kusanovich BR, et al. Evolución de síntomas a corto plazo y grado de satisfacción del paciente tras hemorroidectomía convencional. *Rev Chil Cir.* 2018;70:233-40.
6. Rivadeneira DE, Steele SR, Ternent C, Chalasani S, Buie WD, Rafferty JL. Practice parameters for the management of hemorrhoids (Revised 2010). *Dis Colon Rectum.* 2011;54:1059-64.
7. Ternent CA, Fleming F, Welton ML, Buie WD, Steele S, Rafferty J. Clinical Practice Guideline for Ambulatory Anorectal Surgery. *Dis Colon Rectum.* 2015;58:915-22.
8. Ala S, Eshghi F, Enayatifard R, Fazel P, Rezaei B, Hadianamrei R. Efficacy of cholestyramine ointment in reduction of postoperative pain and pain during defecation after open hemorrhoidectomy: Results of a prospective, single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *World J Surg.* 2013;37:657-62.
9. Simillis C, Thoukididou SN, Slesser AAP, Rasheed S, Tan E, Tekkis PP. Systematic review and network meta-analysis comparing clinical outcomes and effectiveness of surgical treatments for haemorrhoids. *Br J Surg.* 2015;102:1603-18.
10. Azolas MR, Villalón CR, Danilla ES, Hasbún NA, Gatica FF, Salamanca BJ. Hemorroidectomía cerrada y semicerrada: Estudio prospectivo aleatorizado. *Rev Chil Cir.* [Internet]. agosto de 2010 [citado 31 de octubre de 2022];62(4):382-6. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262010000400010&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
11. Carapeti EA, Kamm MA, Phillips RK. Topical diltiazem and bethanechol decrease anal sphincter pressure and heal anal fissures without side effects. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1359-62.
12. Huang YJ, Chen CY, Chen RJ, Kang YN, Wei PL. Topical diltiazem ointment in post-hemorrhoidectomy pain relief: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Surg* [Internet]. 2018;41(5):431-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.asjsur.2017.06.002>.
13. Rodríguez-Wong U, Ocharán-Hernández ME, Toscano-Garibay J. Diltiazem tópico en el dolor postoperatorio de hemorroidectomía con técnica cerrada. *Rev Gastroenterol Mex.* [Internet]. 2016;81(2):74-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.02.001>.
14. Wilkie BD, Chandra R, Chua J, Lam DCS, Paratz ED, An V, et al. Efficacy of postoperative oral metronidazole for haemorrhoidectomy pain: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Colorectal Dis* [Internet]. 1 de enero de 2021 [citado 31 de octubre de 2022];23(1):274-82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32750730/>
15. Aldunate González M. Uso de Opioides en el Dolor Crónico. ¿Qué Tan Seguros Son? *ISPCH*; 2010. p. Boletín de farmacovigilancia N° 11 | Enero 2018.
16. Ministerio de sanidad política, social e igualdad A española de medicamentos y productos sanitarios. Prospecto tramadol/paracetamol. 2018;6-11. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>
17. Yadav S, Khandelwal RG, Om P, Ravindra K, Choudhary KL. A prospective randomized double-blind study of pain control by topical calcium channel blockers versus placebo after Milligan-Morgan hemorrhoidectomy. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33:895-9.
18. Kim HJ, Ahn HS, Nam Y, Chang BS, Lee CK, Yeom JS. Comparative study of the efficacy of transdermal buprenorphine patches and prolonged-release tramadol tablets for postoperative pain control after spinal fusion surgery: a prospective, randomized controlled non-inferiority trial. *Eur Spine J.* 2017;26:2961-8.
19. Lee JH, Kim JH, Kim HS, Min WK, Park YS, et al. Efficacy and Safety of Transdermal Buprenorphine versus Oral Tramadol/Acetaminophen in Patients with Persistent Postoperative Pain after Spinal Surgery. *Pain Res Manag.* 2017;2017:2071494.doi: 10.1155/2017/2071494. Epub 2017 13 de septiembre.
20. Folleto de información al profesional NORSPAN TRANSDÉRMICO 5 - 10 - 20 mcg / HORA. *ISPCH* [Internet]. Reg I.S.P.:1-12. Disponible en: http://www.ispch.cl/sites/default/files/norspan_transdermico_5mcg.pdf.
21. Capurro ND, Gabrielli NL, Letelier SLM. Importancia de la intención de tratar y el seguimiento en la validez interna de un estudio clínico randomizado. *Rev Med Chil* [Internet]. diciembre de 2004 [citado 31 de octubre de 2022];132(12):1557-60. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872004001200016&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
22. Milligan ETC, Naunton Morgan C, Jones LE, Officer R. Surgical Anatomy of the Anal Canal, and the Operative Treatment of Hæmorrhoids. *Lancet.* 1937;230(5959):1119-24.
23. DJD, AG, EHG. American Society of Anesthesiologists Classification. *StatPearls* [Internet]. 2022 [citado 31 de octubre de 2022]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722969/>
24. Kazachenko E, Garmanova T, Derinov A, Markaryan D, Lee H, Magbulova S, et al. Preemptive analgesia for hemorrhoidectomy: study protocol for a prospective, randomized, double-blind trial. *Trials* [Internet]. 1 de diciembre de 2022 [citado 31 de octubre de 2022];23(1):1-8. Disponible en: <https://>

- trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-022-06107-0.
25. Sakpal TV. Sample size estimation in clinical trial - PubMed [Internet]. Sample size estimation in clinical trial. *Perspect Clin Res*. 2010 Apr;1(2):67-9. PMID: 21829786; PMCID: t Clin Res. 2010 Apr;1(2):67-9. PMID: 21829786; PMCID: 2010 [citado 31 de octubre de 2022]. p. 67-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21829786/>
 26. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *Jama* 2013;310:2191-4.
 27. Asociación Médica Mundial. Declaración de Taipei sobre Consideraciones Éticas de las bases de datos de salud y Biobancos. Asociación médica mundial. Ferney-Voltaire, Francia [citado el 10 de agosto de 2017]. Disponible desde: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-la-amm-sobre-las-consideraciones-eticas-de-las-bases-de-datos-de-salud-y-los-biobancos/>.
 28. Yadav S, Khandelwal RG, Om P, Ravindra K, Choudhary KL. A prospective randomized double-blind study of pain control by topical calcium channel blockers versus placebo after Milligan-Morgan hemorrhoidectomy. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 1 de julio de 2018 [citado 31 de octubre de 2022];33(7):895-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29721732/>.
 29. Ivatury SJ, Swarup A, Wilson MZ, Wilson LR. Prospective Evaluation of a Standardized Opioid Reduction Protocol after Anorectal Surgery. *J Surg Res*. [Internet]. 1 de diciembre de 2020 [citado 31 de octubre de 2022];256:564-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32805578/>.
 30. Jetmore AB, Hagen D, Jetmore AB, Hagen D. Prolonged Opioid-Sparing Pain Control after Hemorrhoidectomy with Liposome Bupivacaine: Results from a Cohort of 95 Patients. *Pain Stud Treat* [Internet]. 18 de enero de 2016 [citado 31 de octubre de 2022];4(1):5-12. Disponible en: <http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=62836>.
 31. Steiner D, Munera C, Hale M, Ripa S, Landau C. Efficacy and safety of buprenorphine transdermal system (BTDS) for chronic moderate to severe low back pain: A randomized, double-blind study. *J Pain* [Internet]. 2011;12(11):1163-73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2011.06.003>.