



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

“EFECTO ANALGÉSICO DEL SEVOFLORANO TÓPICO EN LA CURACIÓN DE ULCERAS DOLOROSAS”

Nombre del Autor: GOOLVER DANIEL SANJURJO DARMONT

Nombre del Asesor: DR. JESUS ALBERTO VIDAURRE CASTILLO

LIMA – PERÚ

2020

1. RESUMEN

El presente proyecto de investigación tiene como finalidad demostrar el efecto analgésico del Sevoflorano sobre las úlceras dolorosas y representar una alternativa viable, segura y económica para la curación y analgesia ambulatoria que normalmente requieren tratamiento convencional vía oral o endovenosa con potenciales efectos adversos. Siendo el sevoflorano un anestésico inhalatorio no se ha probado su efecto analgésico en heridas, por lo que este proyecto tiene una metodología Experimental aleatorizada simple no ciego. Se incluirán pacientes que acudan al tópico de curación de úlceras del área de dermatología del Hospital Cayetano Heredia, durante los meses de junio a diciembre del 2020. Se registrarán, en la ficha de recolección de datos elaborada, pacientes mayores de 18 años por orden numérico, los cuales serán divididos en casos y controles para aplicar la instilación con sevoflorano (casos) o el tratamiento convencional con crema EMLA y lidocaína (controles) previo a la curación de las úlceras. La analgesia será evaluada por la escala numérica (EN) para la evaluación del dolor, que va de 0 (sin dolor) a 10 (el peor dolor), se determinará el inicio de acción del fármaco cuando la EN disminuya luego de la aplicación, se evaluará el dolor durante y después de la curación, y en los controles sucesivos, donde se podrá determinar si el sevoflorano tiene el efecto analgésico deseado, cuanto tiempo dura este efecto y si posee el efecto analgésico suficiente para mejorar el dolor por periodos prolongados llegando a disminuir el tratamiento de rescate.

Palabras clave: Dolor, analgesia, úlcera dolorosa.

2. INTRODUCCIÓN

Desde que Reagan sintetizara el Sevoflorano en 1970, no se ha dado otro uso para este halogenado más que como anestésico general, lo cual ha presentado avances importantes para la anestesia y la cirugía, ya que tiene propiedades relevantes, como ser menos irritante para la vía aérea, un despertar más rápido para el paciente y también, tener menos efectos adversos que su predecesor, el isoflurano o más antiguo aún, el éter. (1)

En la literatura se han abordado bastante sobre los efectos anestésicos que tiene el sevoflorano por vía inhalatoria, pero sin llegar a saber completamente el mecanismo de acción, todos concuerdan que tiene efecto sólo en el sistema nervioso central (2), produce hipnosis, amnesia, analgesia y relajación muscular dependiente de la CAM (concentración alveolar mínima). Durante mucho tiempo se ha pensado que no tiene ningún efecto periférico, hasta que se comenzaron a probar vías de aplicación diferentes. (3)

En series de casos, y estudios que no son muy robustos por el tamaño de muestra y diseño; el sevoflorano ha sido muy prometedor en aspectos interesantes (4):

Ha sido usado como analgésico, en casos clínicos y serie de casos de pacientes con úlceras venosas dolorosas y comorbilidades importantes (5), quienes presentaron dolor intenso de difícil tratamiento, por los efectos adversos y la poca tolerancia a las

curaciones; se ha podido observar que el sevoflorano instilado en forma líquida sobre las heridas, presentó alivio pronto y considerable del dolor, disminuyendo o suprimiendo completamente las terapias convencionales con AINES y opioides (6,10), sin presentar efectos adversos graves como con estos; sólo en algunos casos, prurito y leve irritación de la piel circundante a las heridas (6). Una paciente cardíopata con úlcera venosa dolorosa, que requería curaciones frecuentes y analgesia para realizarlas, presentó intoxicación con morfina y remifentanilo, por lo cual tuvo que ser sometida a VMNI producto de la somnolencia y la insuficiencia respiratoria causada por estos medicamentos, se instiló sevoflorano tópico, previo a las curaciones, teniendo resultados excelentes, disminuyendo el dolor de una manera rápida y sostenida por varias horas. El uso de opioides fue suprimido, mejorando la calidad de vida de la paciente, llegando a retirar la VMNI y hasta una buena tolerancia a las curaciones convencionales y debridación de tejido necrótico (5).

Ibernon- Moya et al. publicaron el 2017 un estudio de 30 pacientes mayores de 65 años con úlceras vasculares dolorosas, en quienes aplicaron sevoflorano tópico antes de las curaciones rutinarias (cada 2 días) en un primer grupo; comparándolo con un segundo grupo solo con tratamiento convencional; reportaron que hubo una importante disminución del uso de paracetamol, metamizol, tramadol y otros opioides, prolongando la frecuencia de toma de los medicamentos, y hasta en porcentaje importante, la supresión del tratamiento analgésico convencional. (12). Instilado en la herida descubierta, reporta la literatura disponible, el sevoflorano tiene un tiempo de latencia para el alivio del dolor de 2 a 7 minutos con una caída rápida de la EVA (10) y una duración media de 12 horas de analgesia, con una tasa de éxito muy alta desde la primera aplicación (12), mejorando sustancialmente la calidad de vida de los pacientes, con efectos adversos mínimos, (prurito alrededor de la herida) sin afectar la aplicación del tratamiento (10), no se presentaron reacciones sistémicas; además al suprimir o disminuir la ingesta de tratamiento analgésico convencional los efectos adversos debido a estos, desaparecieron o se volvieron muy infrecuentes. (10, 11, 12)

También se ha revisado en la literatura que los pacientes con úlceras dolorosas tratados con instilaciones periódicas de sevoflorano, han presentado mejoría rápida del dolor, y además un cambio importante en la historia de la enfermedad, presentando buenas tasas de curación en heridas infectadas (5, 7, 8, 9), esto nos lleva a pensar que puede tener un efecto re epitelizador y antimicrobiano. En 1914 Waterhouse usó éter para el tratamiento de diferentes infecciones, tanto cutáneas o de cavidad abdominal, en su experiencia clínica al usar éter como antiséptico observó mejora en el pronóstico de los pacientes (14), también se reporta el uso del éter como antivírico en el herpes, y otras pruebas in vitro e in vivo en animales mostrando un efecto anti microbiano; se pudo observar en reporte de casos que el sevoflorano tiene efecto antimicrobiano contra MARSIA (15), pero sin llegar a ver un efecto positivo contra pseudomona aeruginosa multirresistente (15) pues los cultivos terminaron siendo positivos al final del tratamiento. En cambio Rueda Martínez et al. reporta el caso de un paciente post trasplante hepático, por cirrosis debido a infección por Hepatitis C, quien presentó una herida operatoria infectada con Pseudomona Aeruginosa multirresistente, sensible solamente a colistina, el tratamiento

convencional produjo deterioro en la función renal, la incisión se sobre infectó con *Staphylococcus Aureus*, presentando abundante contenido purulento, se instiló sevoflorano líquido dentro de la herida infectada y con drenaje laminar, según la apreciación de los autores, mejoró la tasa curación y cicatrización de la herida, ellos concluyen que esto puede haberse llevado a cabo por tres mecanismos, primero el sevoflorano tendría algún efecto antibacteriano, segundo debido a la mejor calidad en las curaciones diarias, por el efecto analgésico del medicamento, en las que se pudo remover el tejido necrótico e infectado; y tercero, por la vasodilatación del lecho vascular de la herida que causaría mayor aporte de nutrientes y mejor re epitelización (8), en cultivos días posteriores a la última curación con sevoflorano se pudo aislar algunos *S. aureus* sensibles pero ninguna pseudomona.

Según las fuentes consultadas aun no existen evidencias suficientes para resaltar el efecto anti bacteriano del sevoflorano.

Teniendo en cuenta que toda evidencia encontrada, apunta a que el sevoflorane tiene un efecto beneficioso, en varios aspectos como analgesia sostenida, duradera y de acción rápida, que permite el alivio del paciente, mayor confort, mejora en la calidad de vida, y también permite las curaciones enérgicas y de mejor calidad, cambiando la historia de la enfermedad acelerando la re epitelización y en casos específicos algún efecto antimicrobiano que aun está pendiente profundizar en estudio.

En el Hospital se realizan un aproximado de 30 curaciones al mes (curaciones repetidas en el mismo paciente por varias semanas), de úlceras venosas, arteriales, trombóticas y pies diabéticos, pacientes con patologías y comorbilidades diversas; en un porcentaje importante de ellos, las curaciones a las que son sometidos son muy dolorosas, teniendo como manejo analgésico, la crema EMLA, o lidocaína al 2% líquida aplicada directamente en el lecho ulceroso, ayudando al paciente a mitigar el dolor y tolerar el procedimiento pero sin ningún efecto analgésico posterior, ni duradero, debiéndose agregar tratamiento con AINES y opioides.

Con los efectos positivos vistos en la poca literatura existente, sobre la aplicación del sevoflorano en forma líquida sobre el lecho ulceroso, podría representar un avance muy importante para el tratamiento de las diferentes úlceras en el Hospital Cayetano Heredia, mejoraría la tasa de curación de las úlceras dolorosas, acortando el tiempo de tratamiento, disminuyendo el consumo de AINES y opioides, minimizando los efectos adversos de estos medicamentos por lo tanto disminuyendo así los gastos que realiza el hospital por cada paciente tratado.

El presente estudio plantea la aplicación del sevoflorano líquido instilado vía tópica sobre el lecho ulceroso, comparado con el tratamiento convencional, en todos los pacientes atendidos en el área de dermatología, tópico de curación de úlceras, durante 6 meses.

La pregunta y razón de este proyecto de investigación, es: ¿Cuál es el efecto analgésico de sevoflorano tópico versus el tratamiento convencional en pacientes con úlceras cutáneas dolorosas que acuden al servicio de dermatología del Hospital Cayetano Heredia?

3. OBJETIVOS

- OBJETIVO PRINCIPAL

1. Evaluar el efecto analgésico del sevoflorano líquido con instilación tópica previa a la curación de pacientes con úlceras cutáneas dolorosas.

OBJETIVO SECUNDARIO

2. Determinar el tiempo de inicio de acción y duración de la analgesia luego de la instilación de sevoflorano previo a la curación de úlceras dolorosas.
3. Comparar el efecto analgésico del sevoflorano en instilación tópica con el tratamiento convencional para curación de úlceras cutáneas dolorosas.
4. Determinar el uso de tratamiento analgésico de rescate con el uso de sevoflorano tópico previo a la curación rutinaria de úlceras dolorosas.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

- a. Diseño del estudio: Experimental aleatorio simple no ciego
- b. Población: Se incluirán a todos los pacientes mayores de 18 años, que presenten úlceras cutáneas dolorosas, que sean atendidos en el tópico de curación de úlceras del área de dermatología del Hospital Cayetano Heredia durante los meses de setiembre del 2020 a diciembre del 2020.
- c. Muestra:
 - a. Marco Muestral:
 - i. Unidad de análisis: Pacientes con úlceras dolorosas que acuden al tópico de curación de úlceras.
 - ii. Unidad de muestreo: Pacientes con úlceras dolorosas que acuden al tópico de curación de úlceras.
 - b. Método de selección:
 - i. Mediante un muestreo probabilístico, de tipo sistemático. Considerando una frecuencia estimada del 50 %, para un intervalo de confianza del 95%, el tamaño muestral va de 30 a 38 pacientes. (**ANEXO 4**), por lo que se seleccionarán 19 pacientes pertenecientes al grupo de intervención y 19 pacientes al grupo de controles.
 - c. Criterios de selección:
 - i. Criterios de Inclusión
 1. Mayores de 18 años.
 2. Pacientes con úlceras cutáneas dolorosas.

3. Paciente sin patología cerebral y que estén en pleno uso de funciones cognitivas.
4. Pacientes sin otras patologías dolorosas, a parte de las úlceras cutáneas dolorosas en tratamiento.
5. Pacientes que firmen el consentimiento informado para el procedimiento.

ii. Criterios de exclusión

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Pacientes con úlceras cutáneas que no presenten dolor.
3. Pacientes con patologías cerebrales que no puedan objetivar la escala dolorosa.
4. Pacientes con patologías dolorosas a parte de la úlcera cutánea en tratamiento.
5. Pacientes que no firmen el consentimiento informado.
6. Alergia al sevoflorano comunicado por el paciente
7. Antecedentes personales o familiares de hipertermias maligna

d. Variables

Definición conceptual de las variables:

Variable Dependiente:

- ANALGESIA: Sera evaluada con la escala numérica del dolor (ENA), “escala numerada del 1-10, donde 0 es la ausencia y 10 la mayor intensidad; el paciente selecciona el número que mejor evalúa la intensidad del síntoma. Es el más sencillo y el más usado, (0 = sin dolor 10 = máximo dolor)” .16

Variable Independiente:

- INICIO DEL EFECTO ANALGÉSICO: Medido en minutos, cuando se evidencia el alivio del dolor por el paciente mediante la ENA.
- DURACIÓN DE LA ANALGESIA: Medido en minutos luego de la aplicación del sevoflorano y la disminución de la ENA.
- HABITOS NOCIVOS: Hábitos de comportamiento o de consumo de sustancias deletéreas para el organismo, tabaco, alcohol, drogas y otros
- PATOLOGÍAS PREVIAS: Enfermedades previas al estudio como obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemias y otros.

- EDAD: Medido en años y escrito en números.

- SEXO: Masculino o femenino.

e. Procedimientos y técnicas.

- Se capacitará al personal médico, enfermería y técnico que se encargará de llenar los datos en la ficha de recolección de datos (**Anexo 2**), realizar la curación de la úlcera e información sobre el consentimiento informado y protección de datos. (**Anexo 1**)
- Se capacitará al personal médico en la aplicación del sevoflorano tópico sobre la ulcera.
- Se procederá a recolectar información con las variables a analizar, mediante ficha de recolección de datos, tanto de los controles como del grupo de la intervención. (**Anexo 2**)
- Se hará la selección del grupo de casos y controles, mediante aleatorización simple, casos serán todos los números pares y los controles todos los números impares, según lo asignado en la ficha de recolección de datos. (**Anexo 2**)
- Se realizará el seguimiento de los pacientes hasta finalizar el tiempo de estudio.

f. Aspectos Éticos.

- El estudio se realizará previa aprobación de las autoridades correspondientes del Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Cayetano Heredia.
- Se hará entrega de un consentimiento informado, explicándose los objetivos del estudio y los procedimientos a realizar. Cada participante deberá firmar voluntariamente su aprobación para participar del estudio.
- No se usarán nombres ni direcciones de las personas incluidas en el estudio, con el objetivo de que éstos no puedan ser identificados.
- Ya que este estudio podrá evaluar el beneficio del empleo de un experimental como alternativa analgésica al tratamiento convencional, de identificarse alguna alteración u ocurrir alguna complicación, tanto los familiares, como su médico tratante serán informados de los resultados para su manejo adecuado.

g. Plan de Análisis.

- Es un estudio experimental aleatorio simple no ciego, en el que se realizará la selección de los pacientes que lleguen al tópico de úlceras del área de dermatología del hospital Cayetano Heredia, en orden correlativo a la llegada se anotará el mismo en la hoja de recolección de datos, los números pares serán los que conformen el grupo de intervención y los números impares serán los controles, para que la proporción sea de 1:1.

- Después de haber brindado la información sobre el estudio y firmado el consentimiento informado, y habiendo constatado que el paciente cumple con los criterios de inclusión se procederá a realizar la aplicación de la intervención.
- Antes de iniciada la curación de la herida se recogerá, según la escala numérica de dolor, el valor previo de algesia, se aplicará el sevoflorano en la herida, si está el paciente en el grupo de casos y el tratamiento convencional con crema EMLA y/o lidocaína en el grupo de controles, se medirá el nivel de analgesia al minuto 1, 2, 4, 20; para determinar inicio de acción y tiempo de duración de la analgesia, también se recolectarán los datos de analgesia durante la curación de la úlcera; los datos serán analizados y comparados en ambos grupos, serán descritos mediante su media, mediana, valores mínimos y máximos y desviación estándar.
- El cambio en la escala de dolor para el grupo control y casos serán analizados y comparados mediante el análisis de Wilcoxon por el pequeño tamaño muestral.
- Se realizará un análisis descriptivo de antecedentes patológicos, y se determinarán los factores de riesgo en estudio mediante su distribución de frecuencias y porcentual.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Brioni JD, Varughese S, Ahmed R, Bein B. A clinical review of inhalation anesthesia with sevoflurane: from early research to emerging topics. *J Anesth* 2017;31(5):764-78. DOI: 10.1007/s00540-017-2375-6
2. Koblin DD. Mechanism of action. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. 5th ed. Filadelfia, USA: Churchill Livingstone, 2000: 48–73.
3. M. Gerónimo Pardo¹ y M. Cortiñas Sáenz. Eficacia analgésica del sevoflorano tópico en heridas. *Rev Soc Esp Dolor* 2018; 25(2): 106-111. DOI: 10.20986/resed.2017.3617/2017.
4. Gerónimo Pardo M, Martínez Monsalve A, Martínez Serrano M. Analgesic effect of topical sevoflurane on venous leg ulcer with intractable pain. *Phlebologie* 2011;40:95-7.
5. Martínez Monsalve A, Gerónimo Pardo M. Sevoflurano como analgésico local en herida isquémica de paciente cardiópata con insuficiencia respiratoria secundaria a morfina. *Heridas y Cicatrización* 2011;2(6):46-9.
6. Martínez-Monsalve A, Gerónimo-Pardo A. Efecto analgésico de sevoflurano aplicado tópicamente sobre úlceras varicosas dolorosas en pacientes ambulatorios. *Heridas y Cicatrización* 2013;1:16-9.
7. Imbernón A, Blázquez C, Puebla A, Churruca M, Lobato A, Martínez M, Aguilar A, Gallego MA. Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane. *Int Wound J* 2016;13(5):1060-2. DOI: 10.1111/iwj.12474.
8. Rueda-Martínez JL, Gerónimo-Pardo M, Martínez-Monsalve A, Martínez-Serrano M. Topical sevoflurane and healing of a postoperative surgical site superinfected by multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and sensitive *Staphylococcus aureus* in an immunocompromised patient. *Surg Infect (Larchmt)* 2014;15(6):843-6. DOI: 10.1089/sur.2013.079.

9. Fernández Ginés FD, Cortiñas Sáenz M, Fernández Sánchez C, Morales Molina JA. Sevoflurano tópico: una nueva opción terapéutica en las úlceras cutáneas. MEDIPAL 2017;24:104-8. DOI: 10.1016/j.medipa.2015.03.003.

10. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Mateo-Carrasco H, de Aranda AN, Navarro-Muñoz E, Rodríguez-Carmona R, et al. Efficacy and safety of topical sevoflurane in the treatment of chronic skin ulcers. Am J Health-Syst Pharm 2017;74(9):e176-82. DOI: 10.2146/ajhp151008.

11. Amores Valenciano P, Navarro Carrillo A, Romero Cebrián MA, Gerónimo Pardo M. Sevoflurano tópico como terapia de rescate de dolor refractario en úlceras venosas crónicas. Emergencias 2017; en prensa.

12. Imbernon-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuan-Álvarez M, Portero-Sánchez I, Merinero-Palomares R, Alcazar V. Topical sevoflurane for chronic venous ulcers infected by multidrug-resistant organism. Int Wound J 2017;14(6):1323-6. DOI: 10.1111/iwj.12806.

13. Imbernon-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuan-Álvarez M, Portero-Sánchez I, Merinero-Palomares R, Alcazar V. Pain and analgesic drugs in chronic venous ulcer whit topical sevoflurane use. Journal of Vascular Surgery 2018.

14. Waterhouse HF. The employment of ether in surgical the-rapeusis, with special reference to its use in septic peritonitis, pyogenic arthritis, and gunshot wounds. Br Med J 1915;1(2823):233-7.

15. Imbernón-Moya A, Ortiz-de-Frutos FJ, Sanjuan-Álvarez M, Portero-Sánchez I, Merinero-Palomares R, Alzacar V. Topi- cal sevoflurane for chronic venous ulcers infected by multi drug resistant organisms. Int Wound J 2017;14(6):1388-90. DOI: 10.1111/iwj.12794.

16. M. T. Vicente Herrero, S. Delgado Bueno, F. Bandrés Moyá, M. V. Ramírez Iñiguez de la Torre⁴ y L. Capdevila García. Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios. Revista de la Sociedad Española del Dolor 2018; 25(4): 228-236. DOI: 10.20986/resed.2018.3632/2017.

6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMAS

CRONOGRAMA JULIO DEL 2020 A ENERO DEL 2021

	JULIO	SETIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO
Aprobación del comité de ética						
Capacitación de médicos, enfermeros y técnicos, aplicación del tratamiento experimental						

Análisis de datos						
Redacción de informe final						

PRESUPUESTOS

SEVOFLORANO FCO DE 250 ML X 4	1000 SOLES
FRASCOS DE APLICACIÓN DE MEDICAMENTO X 4	40 SOLES
CAPACITACION DEL PERSONAL	100 SOLES
FOTOCOPIAS	100 SOLES
TOTAL	1240 SOLES

ANEXO 2

EFFECTO ANALGÉSICO DEL SEVOFLORANO TÓPICO EN LA CURACIÓN DE ÚLCERAS DOLOROSAS

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

PACIENTE N° (El paciente tendrá este número para controles) GRUPO:

NOMBRE Y APELLIDO:

EDAD: SEXO: PROCEDENCIA:

HABITOS NOCIVOS:

Alcohol:

Cigarrillos:

Drogas:

Otros:

PATOLOGÍAS PREVIAS

Obesidad (IMC \geq 30):

Dislipidemias:

Diabetes Mellitus:

HTA:

ANTECEDENTES:

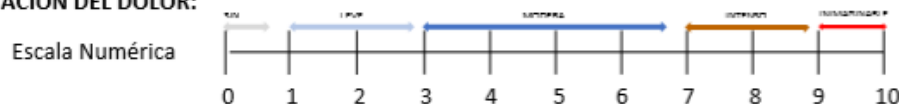
Hipertermia Maligna:

Alergias:

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

OTROS:

EVALUACIÓN DEL DOLOR:



APLICACIÓN DE SEVOFLORANO: *(llenar recuadros con la escala numérica)*

Dolor previo a la aplicación de sevoflorano o tratamiento convencional:

Tiempo de aplicación del sevoflorano o tratamiento convencional y evaluación del dolor:

1 min: 2 min: 4 min: 20 min:

Curación luego de la aplicación del sevoflorano o tratamiento convencional:

Dolor DURANTE la curación: Dolor DESPUÉS de la curación:

EVOLUCIÓN DE LA ÚLCERA. *(colocar medida en cm y fecha de control)*

Tamaño de la úlcera antes del tratamiento en cm. X PRIMER control:

SEGUNDO control: siguientes controles:

INFECCIÓN CUTÁNEA:

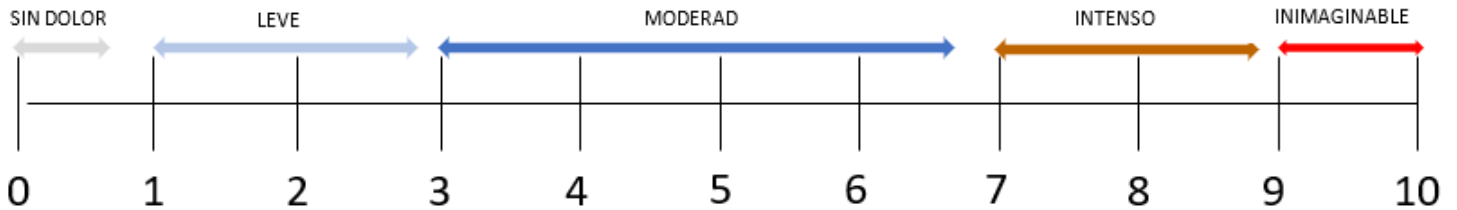
TRATAMIENTO

TRATAMIENTO ANALGÉSICO: Escribir dosis y frecuencia previos y de los controles.

ANEXO 3

ESCALA NUMÉRICA PARA EVALUACIÓN DEL DOLOR

EN



ANEXO 4

Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clínico

Nivel de significación de dos lados(1-alpha)	95
Potencia (1-beta,% probabilidad de detección)	80
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto	1
Porcentaje de No Expuestos positivos	5
Porcentaje de Expuestos positivos	50
Odds Ratio:	19
Razón de riesgo/prevalencia	10
Diferencia riesgo/prevalencia	45

	Kelsey	Fleiss	Fleiss con CC
Tamaño de la muestra - Expuestos	16	15	19
Tamaño de la muestra- No expuestos	16	15	19
Tamaño total de la muestra	32	30	38

Referencias

Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15

Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19

CC= corrección de continuidad

Los resultados se redondean por el entero más cercano

Imprima desde el menú del navegador o seleccione copiar y pegar a otros programas.

Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abiertoSSCohort

Imprimir desde el navegador con ctrl-P

o seleccione el texto a copiar y pegar en otro programa