



11202  
53

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
PETROLEOS MEXICANOS**

**"ANALGESIA PREVENTIVA PARA EL POSTOPERATORIO INMEDIATO:  
COMPARACION DE EFICACIA Y EFECTOS SECUNDARIOS ENTRE  
OXYCODONA, KETOPROFENO Y ROFECOXIB."**

286362

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN  
ANESTESIOLOGIA  
PRESENTA:  
DRA. RUTH ESTELA HERNANDEZ LARIOS**



MEXICO, D. F.

NOVIEMBRE 2000



Universidad Nacional  
Autónoma de México

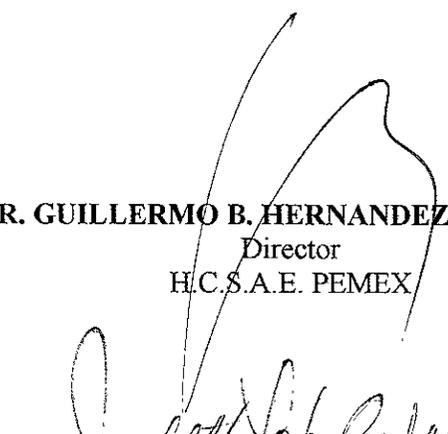


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

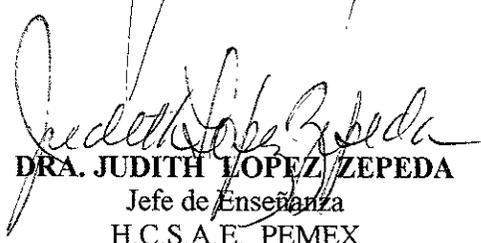
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**DR. GUILLERMO B. HERNANDEZ MORALES**

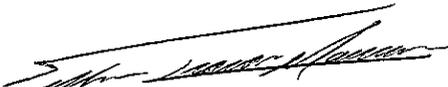
Director  
H.C.S.A.E. PEMEX



**DRA. JUDITH LOPEZ ZEPEDA**  
Jefe de Enseñanza  
H.C.S.A.E. PEMEX



**DR. JOSE LUIS MARTINEZ GOMEZ**  
Profesor Titular del Curso de Anestesiología  
Jefe del Servicio de Anestesiología  
H.C.S.A.E. PEMEX



**DR. MAURICIO TELLEZ ISAIAS**  
Director de la Tesis  
Adscrito al Servicio de Anestesiología  
Encargado de Clínica del Dolor  
H.C.S.A.E. PEMEX



Pon tu esperanza en el Señor, y haz obras buenas  
y habitarás en la tierra, y gozarás de sus riquezas.

Salmo XXXVI. David

A mi amado esposo como un  
tributo a su amor

Gracias a mis padres y hermanos  
Por su amor y apoyo

A mis maestros y compañeros

Y sobre todo Gracias a DIOS

## INDICE

1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	2
2.1 Definiciones.....	2
2.2 Aspectos históricos y culturales del dolor.....	3
2.3 Epidemiología.....	4
2.4 Fisiología del dolor agudo y su aplicación a la analgesia preventiva.....	4
2.5 Psicología del dolor.....	6
2.6 Medición del dolor.....	6
2.7 Química y farmacología.....	7
3. Definición del problema.....	21
4. Justificación.....	21
5. Objetivos.....	22
5.1 Objetivo general.....	22
5.2 Objetivos específicos.....	22
6. Hipótesis.....	22
7. Metodología.....	23
7.1 Diseño de la investigación.....	23
7.2 Definición de la población objetivo.....	23
7.3 Características generales de la población.....	23
7.3.1 Criterios de inclusión.....	23
7.3.2 Criterios de exclusión.....	23
7.3.3 Criterios de eliminación.....	24
7.4 Diseño estadístico.....	24
7.4.1 Marco de muestreo.....	24
7.4.2 Método de muestreo.....	24
7.4.3 Tamaño de la muestra.....	24
7.5 Definición de variables.....	24
7.6 Especificación de tratamiento.....	25
7.7 Aspectos éticos.....	25
8. Resultados.....	26
9. Discusión.....	27
10. Conclusión.....	29
11. Bibliografía.....	30

## 1. INTRODUCCION

El presente trabajo se realizó con la intención de comprobar la efectividad de la analgesia preventiva en cirugías electivas que producen dolor de moderado a intenso en el postoperatorio inmediato, con la utilización de oxicodona, ketoprofeno y rofecoxib.

Con el objetivo de conseguir analgesia, que condicione un mínimo de repercusiones farmacológicas, respiratorias, hemodinámicas y reflejas, se efectuó la siguiente investigación. Utilizándose por primera vez la oxicodona y rofecoxib por vía oral para la analgesia preventiva quirúrgica en el H.C.S.A.E., con previa elaboración de protocolo y aceptado por el comité de Ética del hospital se procedió a su realización de la siguiente manera: se incluyeron pacientes programados, a los cuales se asignaron al azar uno de los tres analgésicos a cada grupo en estudio. En una primera fase se emplearon los fármacos en preoperatorio una hora antes de la cirugía y posteriormente 12 horas después en hospitalización por vía oral. Su valoración analgésica se realizó en el área de recuperación una vez que los efectos anestésicos concluyeron, aplicando rescates intravenosos de tramadol. Sin embargo, al notar analgesia insuficiente por falta de impregnación farmacológica, se decidió adelantarla doce horas, y aplicar rescates del tramadol por razón necesaria, valorando así el grado de analgesia preventiva de los fármacos estudiados.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1. Definiciones

**Dolor agudo.** Es una desagradable y compleja constelación de experiencias perceptuales y emocionales, relacionadas con respuestas autonómicas, producidas por un daño a estructuras somáticas o viscerales. Clínicamente manifestada por un incremento en la función simpática, neuroendócrina, con incremento en la circulación, ventilación, metabolismo y disminución de las funciones gastrointestinal y genitourinario (1).

El dolor es una percepción personal, muy compleja de evaluar y difícil de describir por el evaluador por lo que se ha requerido hacer una definición lo más explícita para su entendimiento.

La Internacional Association for Study of Pain (I.A.S.P.) define al dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada o no a un daño real o potencial de los tejidos descrito en términos de dicho daño (1,2).

**Analgesia.** Es la insensibilidad al dolor, sin pérdida de la consciencia (3).

**Analgesia preventiva o anticipatoria.** Consiste en la administración profiláctica (en el perioperatorio) de medicamentos con alto poder analgésico y escasos efectos secundarios (4).

**El dolor postoperatorio (DPO)** es una de las principales causas de morbilidad asociada a cirugía y es también uno de los eventos perioperatorios más estudiados en la actualidad (5,6).

Es claro que los objetivos más importantes por alcanzar para el control del DPO son: mantener un buen margen de seguridad especialmente en el área respiratoria (donde se han observado un mayor número de complicaciones (7), y evidentemente, disminuir la morbilidad asociada a la presencia del DPO.

Considerando las características de la cirugía actual, cada vez se hace más importante una rápida recuperación, con poco o nulo efecto del aparato respiratorio y escaso o nulo efecto residual en el sistema nervioso central.

Cuando se analizan los medios utilizados para el control del DPO, es el empleo de opiáceos, sin embargo, esta práctica presenta complicaciones por su interacción con receptores que inducen depresión respiratoria (8,9).

Con el fin de desarrollar la analgesia preventiva, deben ser consideradas las características farmacocinéticas de los medicamentos por emplear; por lo tanto, si bien los analgésicos no solucionan el problema

inmediato de dolor generado durante el evento quirúrgico (transoperatorio), se podrá observar un efecto analgésico suficiente y adecuado en el período postoperatorio.

Se han empleado múltiples drogas para analgesia preventiva, pero dos tipos son los que han recibido mayor atención: los opiáceos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

En relación con los opiáceos, existe poca disponibilidad de ellos por vía oral y destacan dextropropoxifeno, oxiconona y buprenorfina.

En relación con los AINEs, se han analizado considerando la administración parenteral desde el preoperatorio, administración al final del transoperatorio y administración en el postoperatorio inmediato, antes de la presentación del evento doloroso (10,11,12).

## **2.2 Aspectos históricos y culturales del dolor**

El enigma que rodea al dolor es tan antiguo como la humanidad, osamentas prehistóricas muestran la evidencia de enfermedades que seguramente produjeron dolor, existiendo testimonios de él en todas las civilizaciones en tablas de pizarra babilonias, en papiros egipcios, y prácticamente en cualquier tipo de registro histórico. Desde que el hombre existe, ha hecho esfuerzos por encontrar medios que lo controlen, de tal forma que en todas las civilizaciones, todas las épocas y todas las culturas, se han encontrado oraciones, exorcismos e invocaciones que dan testimonio de la omnipresencia del dolor.

La interpretación más antigua, y sorprendentemente, aún vigente, es la que concibe al dolor como un castigo por haber ofendido a los dioses, de hecho, la palabra inglesa pain, deriva del latín poene y del griego poine, que significa pena o castigo, concepto que se transmite de forma oral aún en nuestros días y que surgió en las épocas del oscurantismo junto con la superstición y el misticismo religioso.

Sin embargo ha pesar del interés de la humanidad por el dolor, no fue sino Aristóteles quien emprendió en forma sistemática la búsqueda de su etiología. La teoría aristotélica atribuía el dolor a estímulos excesivos que se originaban en la piel, y eran llevados por la sangre hasta el corazón, en donde se experimenta el dolor. El dolor se consideraba como un sentimiento, más que una sensación, por lo que fue clasificado como "pasión del Alma", teniendo su origen central dentro del corazón.

Descartes fue uno de los primeros en discernir del concepto aristotélico, postulando que el dolor se originaba en las vibraciones de la piel causadas por

un estímulo nocivo, que a su vez activaba un delicado hilo unido al punto de la piel, llegando finalmente al cerebro. Este concepto también era sostenido por otros científicos contemporáneos, como Vesalio y Galeno, sin embargo, el concepto aristotélico prevaleció durante casi dos milenios.

En la época contemporánea, son relevantes los trabajos sobre opiáceos realizados por Federick Sertuner entre 1806 y 1817, quien nombró al ingrediente activo del opio como morfina (de Morfeo el dios griego del sueño). En 1772, Joseph Priestley descubrió el óxido nitroso y posteriormente Sir Humprey Davy su aplicación, a través de un periodo de intentos de ensayo y error, culminó este período el 16 de octubre de 1846 con la demostración de anestesia quirúrgica en el Massachusetts General Hospital por William T.G. Morton, empleando cloroformo. Entre 1836 y 1884 se desarrolla la anestesia lo cual deriva en métodos que aún se emplean para el control del dolor, como lo fue el empleo de cocaína tópica por Koller en 1884 (13).

### **1.3 Epidemiología**

El dolor es un síntoma reconocido universalmente como frecuente y angustiante. Dolor quirúrgico es una de las causas más frecuentes del dolor agudo(14).

Varios factores afectan la aparición, intensidad, cualidad y duración del dolor postoperatorio e incluye: sitio y naturaleza quirúrgica, fisiología y psicología del paciente, preparación quirúrgica, complicaciones durante la cirugía y la anestesia, así como la calidad del cuidado postoperatorio (15).

### **2.4 Fisiología del dolor agudo y su aplicación en la analgesia preventiva**

El conocimiento de la fisiología del dolor agudo se ha perfeccionado en años recientes. Gran parte de esta información ha sido obtenida de estudios en ciencias básicas y estudios experimentales. Las recientes publicaciones de Wall y Wolf han permitido conocer las implicaciones clínicas potenciales del dolor agudo postoperatorio y el concepto de analgesia preventiva se ha ganado amplia aceptación.

El daño que se produce en el tejido periférico provoca dos tipos de modificación en la respuesta del sistema nervioso: sensibilización periférica como reducción en el umbral del nociceptor en las terminaciones aferentes periféricas, y la llamada sensibilización central que se presenta en respuesta a un estímulo intenso o repetido, en donde las vías nociceptivas en el asta dorsal desarrollan una hiperexcitabilidad refleja o persistente. Los estudios

preclínicos desarrollados por Sorken describen la participación persistente de la fibra aferente C en la descarga de neuronas de límites dinámicos amplios del asta dorsal, un fenómeno que se conoce como avivamiento. Esta reactividad aumentada origina incrementos en la frecuencia de descargas en reacción a estímulos subsecuentes, y se piensa que este estado se acompaña de un aumento en la percepción del dolor. Si se produce un bloqueo farmacológico de las vías nociceptivas antes de que ocurra un estímulo intenso, se disminuyen o evitan estos cambios. La aplicación clínica de esta técnica, en la cual se realizan intervenciones analgésicas antes de la incisión quirúrgica también se denomina analgesia preventiva.

Con diversas sustancias analgésicas se ha intentado demostrar el beneficio de la analgesia preventiva para reducir el dolor postoperatorio. Las dosis de agentes inhalados utilizados clínicamente han demostrado un efecto mínimo para prevenir la hipersensibilización central. Otros estudios comprueban un efecto analgésico preventivo de los opioides administrados por vía espinal o sistémica antes de la incisión quirúrgica.

La sensibilización periférica y central contribuyen a un estado de hipersensibilidad postoperatoria causado por dolor secundario al trauma quirúrgico, el cual se manifiesta como un incremento en la respuesta al estímulo nocivo y una disminución al umbral al dolor, ambos en el sitio del daño y alrededor del sitio lesionado. Los recientes hallazgos sobre las señales sensitivas generadas por el daño tisular durante la cirugía generan un estado prolongado de hiperexcitabilidad en el sistema nervioso central y han alentado a realizar estudios clínicos para probar si la anestesia regional o premedicación con opioides pueden ayudar a prevenir el dolor postoperatorio por prevención del establecimiento de sensibilización central.

Aunque los resultados de estos primeros estudios son muy alentadores la terapéutica se encuentra limitada sólo al período pre y transoperatorio, lo cual es insuficiente para varios pacientes, debido a que la respuesta inflamatoria al tejido dañado durante la cirugía puede proporcionar una fuente de señales sensoriales postoperatorias que pueden inducir un estado de sensibilización central, aún si había sido prevenido durante la cirugía, por lo tanto la forma óptima de tratamiento del dolor debe ser uno que sea aplicado tanto en el pre, trans y postoperatorio para prevenir el establecimiento del dolor por hipersensibilidad durante y después de la cirugía. La importancia de este tratamiento sería tratar de minimizar las molestias en el paciente dejando los mecanismos nociceptivos intactos y de esta manera puedan continuar funcionando como un sistema temprano de seguridad.

El tratamiento preventivo puede estar dirigido en la periferia a lo largo de los axones sensoriales y neuronas centrales con el uso de agentes

antiinflamatorios, anestésicos locales y analgésicos opiáceos, ya sea su empleo solo o en combinación y administrados en forma continua o intermitente.

El principio fundamental en la analgesia preventiva debe ser que los regímenes terapéuticos utilizados se enfoquen a tratar el dolor antes de que este se establezca, y no cuando el paciente reacciona al estímulo nociceptivo.

Para el tratamiento del dolor postoperatorio, la terapéutica convencional de prescribir dosis intermitentes de analgésicos en respuesta al dolor del paciente a menudo es inefectiva. El llamado dolor incidental es aceptado como normal por un gran número de pacientes, médicos y personal de enfermería posterior a los procedimientos quirúrgicos (16).

La administración de una analgesia equilibrada que actúe en el proceso fisiológico de la traducción, la transmisión y la modulación empleando anestésicos locales, opioides o analgésicos no opioides o con una combinación de estos y con el empleo relacionado de las rutas de administración, es posible el control casi total del dolor postquirúrgico (17).

## 2.5 Psicología del dolor

En lo que se refiere al dolor y su tratamiento, es bien sabido que tanto la percepción como la manifestación de éste, se ven altamente influenciadas por aspectos psicológicos:

- a) atención prestada al evento doloroso.
- b) alteraciones emocionales (ansiedad y depresión)
- c) historia de aprendizaje, la cual determina la forma en que se manifiesta el dolor, así como la manera que se aprende a afrontarlo, y finalmente,
- d) el significado que ha adquirido el dolor en la vida de la persona (18).

## 2.6 Medición del dolor

Existen varias medidas del dolor entre las más prácticas y utilizadas se encuentran:

- a) escala verbal análoga (EVERA) la cual mide la intensidad del dolor en ausencia, leve, moderada, fuerte, muy fuerte e insoportable
- b) escala visual análoga (EVA) donde se califica al dolor en un parámetro entre 0 (ausencia de dolor), hasta 10 (insoportable) (19,20).

## 2.7 Química y farmacología

En vista de los problemas asociados con el dolor postoperatorio, se han propuesto varias estrategias para su manejo, entre ellos, analgésicos sistémicos, narcóticos y drogas relacionadas, analgesia regional y estimulación nervio-eléctrica transcutánea (21).

Los analgésicos se pueden clasificar en tres grupos:

- a) Analgésicos suaves como aspirina y acetaminofen, las cuales tienen una acción central menor; en algunos casos tienen acción antiinflamatoria si se dan en dosis suficientes.
- b) Agentes específicos antiinflamatorios, los cuales son fármacos con acción periférica efectiva en artritis, pero no muy efectivos cuando el dolor no es de naturaleza inflamatoria.
- c) Agentes de acción central tipificados como opioides, los cuales modifican la percepción del dolor (22).

### AGENTES ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES

Son un grupo heterogéneo de fármacos, a menudo químicamente no relacionados, es un grupo de sustancias que son agrupadas juntas, basado en sus acciones terapéuticas. Sin embargo, muchos agentes poseen una fracción de ácido orgánico en común. Aunque tal vez son los más reconocidos por su papel en el tratamiento de la inflamación y el dolor en artritis, el papel de los AINEs para proveer de analgesia en otros tipos de dolores, tales como el dolor postoperatorio y la fibromialgia, continúa en investigación.

Se ha descrito en su clasificación como producen analgesia por mecanismos puramente periféricos. Por disminución de la formación de prostaglandinas, la respuesta inflamatoria y el dolor asociado disminuyen. Estudios sugieren que los AINEs pueden proveer de analgesia por mecanismo central en modelos animales y humanos.

Estos estudios sugieren que las prostaglandinas interfieren con las vías descendentes endógenas que inhiben la transmisión de dolor, por lo tanto podrían prevenir esta interferencia y permitir la función de las vías descendentes.

Una multitud de ensayos clínicos han comparado las diferencias de los AINEs, y los resultados de estos estudios indican estos fármacos tienen una eficacia compatible. La relativa potencia de estos fármacos en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas in vitro no parece estar relacionada a su

comparativa eficacia en la reducción de la inflamación. Los reportes de las diferencias en la eficacia de estos agentes parece estar más relacionada con la dosis comparativa usada en varios de los estudios que en las propiedades específicas de un fármaco. Pocos estudios han podido documentar la relación entre la dosis, concentración sérica, y respuesta antiinflamatoria en pacientes con artritis reumatoide. Esto es debido en parte a la falta de métodos exactos para apreciar el proceso inflamatorio. En la práctica clínica, por lo tanto, no esta clara la pauta para ayudar a la clínica en la selección del fármaco más apropiado para un paciente específico.

Los AINEs poseen características farmacocinéticas muy similares. Generalmente estos agentes son rápida y extensamente absorbidos siguiendo las vías oral o rectal. La distribución en los tejidos es extremadamente pequeña, primero por la alta extensión de unión a proteínas. Por consiguiente, los volúmenes de distribución de la mayoría de los AINEs es aproximadamente 10L para 70 kg individualmente. Los AINEs son extensivamente metabolizados en el hígado, con excreción renal. En general, tienen un aclaramiento total bajo, y por lo tanto son extremadamente sensibles a cambios en las proteínas plasmáticas y en la actividad de la oxidasa (23).

Los AINEs más comunmente utilizados son los acetatos, los propionatos y los oxicamos.

ACETATOS	PROPIONATOS	OXICAMOS
Diclofenaco	Fenoprofeno	Piroxicam
Indometacina	Flurbiprofeno	Tenoxicam
Sulindac	Ibuprofeno	
Tolmentin	Ketoprofeno	
	Ketorolaco	
	Naproxeno	

#### CARACTERISTICAS TERAPEUTICAS GENERALES DE LOS AINEs

Todos los analgésicos no-opioides tienen un efecto tope en su acción analgésica y tienen muchas similitudes en cuanto a mecanismo de acción, efectos secundarios y toxicidad.

Los AINEs tienen acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética.

Farmacológicamente son bien absorbidos por vía oral, algunos son eficaces por vía rectal, tienen considerable variación farmacocinética entre diferentes medicamentos, son metabolizados por diversas rutas, sobre todo en el hígado.

Mecanismo de acción: Inhibición de la prostaglandina sintetasa, el efecto antipirético es central.

Indicaciones: Dolor leve a moderado de huesos y de tejidos blandos relacionado con el cáncer. Fiebre relacionada con la enfermedad.

Contraindicaciones: Antecedente de hipersensibilidad o de alergia a la aspirina o a los AINEs.

Contraindicaciones relativas: Antecedente de úlcera péptica, erosiones gástricas. Trombocitopenia significativa u otra diátesis hemorrágica.

Considerar reducción de dosis: hipoalbuminemia, disfunción hepática o renal graves, pacientes ancianos o débiles.

## EFFECTOS SECUNDARIOS:

### *Tipo A- Predecibles, dependientes de la dosis*

Gastrointestinal: irritación gastrointestinal superior: dispepsia, hemorragia, erosión, ulceración, estreñimiento.

Hemostasis: inhibición de la agregación de plaquetas (reversible)

Renal: retención de líquidos, disfunción renal, nefritis intersticial.

Hepática: elevación de enzimas

### *Tipo B-No predecibles, no dependientes de la dosis*

Hipersensibilidad: reacciones alérgicas

Neurológicas: cefalea, somnolencia, confusión, vértigo, nerviosismo

Piel: erupciones

Hematológicas: trombocitopenia, agranulocitosis, aplasia

### *Interacciones de medicamentos*

Anticoagulantes orales: Potenciada

Hipoglucemiantes orales: Potenciada

Diuréticos, antihipertensivos: Reducción del efecto

Aminoglucósidos: la excreción puede reducirse

Digoxina: La excreción puede reducirse (22).

## “ANALGESICOS NO NARCOTICOS”

Se considera que todos los analgésicos antipiréticos tienen interacciones muy importantes con los mecanismos de síntesis de prostaglandinas, y se deberían precisamente a dichas interacciones sus actividades no solo antipiréticas, sino antiinflamatorias y analgésicas, pues, en el fondo del problema, no existen explicaciones definitivas capaces de aclarar como ejercen su actividad analgésica las moléculas incluidas en este grupo.

Las prostaglandinas están dotadas de actividades farmacológicas diversas y regulan las funciones celulares mediante el sistema de nucleótidos cíclicos. Su biosíntesis depende de estímulos hormonales, mecánicos y nerviosos, que se inician con la activación de una fosfolipasa A2, con formación de ácido araquidónico como sustrato precursor de las PGE2 y PGF2 alfa.

El tipo y la cantidad de prostaglandinas dependen del sustrato celular.

Durante los procesos dolorosos, inflamatorios, hipertérmicos o de agregación plaquetaria, el ácido araquidónico es liberado de las fracciones fosfolipídicas de las membranas celulares merced a la acción de la fosfolipasa A2.

Las PG2 se formarán a partir del citado ácido araquidónico, siendo el primer paso la formación de endoperoxidasas cíclicas mediante la acción de las ciclooxigenasas.

Las peroxidasas PGG2 y PGH2 pueden producir *per se* dolor y vasoconstricción, pudiendo transformarse la PGG2 en PGH2, en razón de las situaciones físicas o patológicas, regulando así la formación de mediadores preinflamatorios.

La PGE2 reduce la permeabilidad vascular, el edema, el dolor y la fiebre, en tanto que la PGF2 alfa actúa exactamente en forma inversa.

Este antagonismo entre ambas podría configurarse como una contraposición-integración semejante a la propuesta para el binomio AMPc-GMPc.

Las PGs son las controladoras finales de las alteraciones intracelulares, de tal forma que en la degranulación lisosomal máxima aparecería un aumento de las PGF en relación a las PGE.

A partir de las PGG2 o PGH2 se han descrito otras vías metabólicas, tales como la formación del tromboxano A2, mediante una troboxanosintetasa, que provoca vasoconstricción y agregación plaquetaria, y la formación de una prostaciclina PGX o PGI2, que tiene efectos contrarios de la TXA2.

Los analgésicos no esteroideos, al inhibir las ciclooxigenasas reducen, en consecuencia, los niveles de PGX, PGE2, PGF2 alfa y TXA2 (24).

## EXISTEN DOS ISOENZIMAS DE LA CICLOOXIGENASA

Se piensa que los efectos terapéuticos de los AINEs pueden ser obtenidos a través de la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), es decir, la enzima que cataliza la conversión del ácido araquidónico a una gran variedad de prostanoides, incluyendo las prostaglandinas y los tromboxanos. Posterior a la liberación del ácido araquidónico de las membranas celulares inducida por la fosfolipasa A2, éste es convertido a prostaglandina H2 por la enzima ciclooxigenasa (COX), también conocida como sintetasa de la prostaglandina H2. En un proceso de dos pasos, el ácido araquidónico es inicialmente convertido a prostaglandina G2 (PGG2) por medio de la actividad de la ciclooxigenasa (sintetasa endoperoxidasa) de la COX y posteriormente a prostaglandina H2 (PGH2) a través de la actividad peroxidasa de la COX. Por último, la PGH2 es convertida por una gran variedad de enzimas específicas tisulares en otras prostaglandinas o tromboxano, las que entonces ejercen sus acciones biológicas en estos sitios (25).

Algunas prostaglandinas desempeñan importantes funciones fisiológicas. Por ejemplo, las prostaglandinas en el tracto gastrointestinal son citoprotectoras, es decir mantienen la integridad de la mucosa gastrointestinal, las prostaglandinas en los riñones ayudan a regular el flujo sanguíneo renal y mientras que la prostaciclina inhibe la agregación plaquetaria, el tromboxano A2 produce agregación plaquetaria y vasoconstricción. Otras prostaglandinas se forman en respuesta al estímulo inflamatorio, tales como la citocina interleucina-1 (IL1) mediando el dolor, la tumefacción y la inflamación (26).

En un modelo de artritis en rata, Sano y cols. demostraron que el aumento de la expresión del gen de la COX fue semejante al aspecto histológico y clínico de la artritis. De igual manera, Sano encontró que en los pacientes con AR, existe un nivel más elevado de expresión del gen de la COX en tejidos sinoviales inflamados que en la sinovia normal de seres humanos. Así mismo, se observó un incremento en el nivel de la COX en los tejidos sinoviales de pacientes con OA, aunque esto ocurrió en menor grado a lo que usualmente se presenta en los pacientes con AR. Estas observaciones establecieron a la COX como un marcador bioquímico para las etapas tempranas de la inflamación articular (27).

A fines de la década de 1980 y principios de la de 1990, los estudios efectuados por Needleman y colaboradores, los hicieron suponer que existen dos tipos de ciclooxigenasas: la ciclooxigenasa 1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2) (28,29).

La clonación del gen COX-2 realizada en 1991 confirmó que, en efecto, existen dos isoformas distintas, las que se encontraban codificadas por genes diferentes (30,31).

Las investigaciones posteriores demostraron que al inducirse inflamación en la rata, aumentan los niveles del ARN mensajero de la COX-2 y de la proteína de la COX-2, en tanto que los niveles del ARN mensajero de la COX-1 permanecieron sin cambios. Además, el nivel de prostaglandina E2, una prostaglandina inflamatoria, así como el desarrollo de edema fue semejante al aumento en la COX-2.

Crofford y cols. encontraron lo mismo en el tejido reumatoide de seres humanos: encontraron un aumento en el nivel de la COX-2, pero no en la COX-1, producido por la citocina inflamatoria IL-1, así como su inhibición causada por la dexametasona. Esto sugiere que la IL-1 desencadena la actividad inflamatoria en las células y tejidos sinoviales reumatoides por medio de la inducción de la formación de la COX-2 y la subsiguiente producción de prostaglandinas (32).

Por otra parte, la COX-1 se expresa en forma constitutiva en todos los tejidos normales como parte de la función celular normal (33,34).

La producción de prostaglandinas en el tracto gastrointestinal, la cuales protegen a la mucosa gastrointestinal del efecto corrosivo de los ácidos digestivos, está controlada casi exclusivamente por la isoenzima COX-1 (35).

Aún cuando existe cierta expresión constitutiva de la COX-2 en regiones del riñón del ser humano, la COX-1 es la isoforma predominante en los conductos colectores de los riñones del ser humano, en las células intersticiales papilares y en la vasculatura renal.

La limitada distribución de la COX-2 en los riñones de los seres humanos sugiere que las prostaglandinas mediadas por la COX-2 desempeñan un papel limitado en la regulación de la función renal normal en los seres humanos (36).

Sin embargo, las prostaglandinas mediadas por la COX-2 pueden desempeñar un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal en ciertos pacientes, como por ejemplo aquellos con alteraciones de la función renal, insuficiencia cardíaca o disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos o inhibidores de la ECA o bien en los de edad avanzada. En las plaquetas, los prostanoïdes generados por la COX-1 regulan la agregación plaquetaria y controlan el tiempo de sangrado (25).

Todos los AINEs convencionales se unen e inhiben tanto COX-1 como COX-2, reduciendo de esta manera la producción de todos los prostanoïdes.

## Derivados del ácido fenil-isopropil-acético.

Se agrupan en dos grandes familias químicas:

1. derivados del ácido fenilalcanoico, los principales son ibuprofen, naproxen, fenaprofen, flubiprofén y ketoprofen.
2. Derivados del ácido fenilacético; alclofenac, diclofenac y bufenamac.

Todas estas moléculas tienen, sobre todo y ante todo, una importante actividad antiinflamatoria, complementada en algunos de ellos con la antipirética e incluso con la analgésica.

Inhiben la agregación plaquetaria, siendo sus efectos colaterales más frecuentes los que afectan al sistema gastrointestinal, que van desde la dispepsia a una relativamente baja actividad ulcogena.

## KETOPROFENO.

Pertenece al grupo de los profenos también derivados del ácido propiónico. Es más suave que el naproxeno, pero es más tolerado por pacientes que no pueden tolerar AINEs más activos. En general estos compuestos son extremadamente rápidos y eficaces en su absorción por la administración oral, con una gran viabilidad mayor del 85%. La concentración plasmática pico ocurre entre 50 minutos y 2 horas. La vida media de eliminación es de 1.5 horas, el volumen de distribución es de 0.11 L/kg, su aclaramiento es de 0.07 L/kg/hr, unión a proteínas de 94%, fracción metabolizada 0.99 (23).

Posee un doble impacto analgésico periférico y central original, por inhibición de la ciclooxigenasa y a su vez de las prostaglandinas en el sitio de la lesión periférica; inhibición que genera una actividad analgésica periférica secundaria. Tiene además una doble acción antálgica exclusiva sobre el SNC, a nivel supraespinal y medular. Contrariamente a los otros AINES, posee una propiedad de atravesar la barrera hematoencefálica por su excelente liposolubilidad (37).

## ROFECOXIB

Es un miembro de una nueva clase de medicamentos antiartríticos/analgésicos, es un inhibidor específico de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

Nombre químico es 4-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-fenil-2(5H)-furanona. Su fórmula empírica es C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S, tiene un peso molecular de 314.36.

Rofecoxib es un polvo blanco o blanquecino amarillo claro, escasamente soluble en acetona, ramente soluble en metanol y en isopropilacetato, muy ligeramente soluble en etanol, prácticamente insoluble en octanol, e insoluble en agua.

Ingredientes Activos:

Tabletas con 12.5 ó 25 mg de Rofecoxib

Ingredientes Inactivos:

Lactosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcellulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y óxido férrico amarillo.

Indicaciones terapéuticas:

Antiinflamatorio no esteroideo (inhibidor específico de la COX-2) con acción analgésica.

Indicado en:

Alivio del dolor

Tratamiento de la dismenorrea primaria

Tratamiento agudo y crónico de los signos y síntomas de la osteoartritis

Farmacocinética y farmacodinamia en humanos

Rofecoxib es un potente inhibidor específico de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) dentro del rango de las dosis clínicas y a dosis considerablemente mayores que éstas, activo por vía oral. La ciclooxigenasa causa la formación de prostaglandinas, que son potentes mediadores biológicos que intervienen en diversas funciones fisiológicas y en estados patológicos. Se han identificado dos isoformas de la ciclooxigenasa: la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). La COX-1 es expresada constitutivamente y ejerce su acción enzimática en diversos órganos, incluyendo el estómago, los intestinos y los riñones, y en las plaquetas. Hay pruebas que sugieren que la COX-1 origina funciones normales mediadas por prostaglandinas, como la citoprotección gástrica y la agregación plaquetaria, e interviene en la función renal. La inhibición de la COX-1 por inhibidores no específicos de la ciclooxigenasa (AINEs) se ha asociado con daño gástrico y toxicidad renal (incluyendo necrosis papilar). En contraste, la COX-2 es expresada constitutivamente sólo en un número limitado de tejidos, que incluyen el cerebro y los riñones (glomérulos y vasos renales), y se ha comprobado que es la isoforma de la enzima que es inducida por los estímulos proinflamatorios. Basándose en los patrones de expresión y localización, se ha propuesto que la COX-2 es la causa primaria de la síntesis de prostanoïdes mediadores del dolor, la inflamación y la fiebre.

Función plaquetaria

Las dosis múltiples de 12.5, 25 y hasta 375 mg diarios de rofecoxib no tuvieron ningún efecto sobre el tiempo de sangrado en comparación con un

placebo. Tampoco se alteró el tiempo de sangrado en un estudio con dosis únicas de 500 ó 1000 mg de rofecoxib, y con las dosis de 12.5, 25 y 50 mg no hubo ninguna inhibición de la agregación plaquetaria ex vivo y el TXB2 sérico generado en la sangre en coagulación (un marcador bioquímico de la activación plaquetaria).

#### Farmacocinética

**Absorción:** Rofecoxib administrado por vía oral a las dosis terapéuticas recomendadas 12.5, 25 y 50 mg se absorbe bien. El promedio de biodisponibilidad por vía oral es del 93% aproximadamente. Después de administrar a adultos en ayunas 25 mg una vez al día hasta alcanzar el estado de equilibrio, se observó la concentración plasmática máxima (promedio geométrico de  $C_{m\acute{a}x} = 0.305$  ug/ml) a las dos horas aproximadamente ( $T_{m\acute{a}x}$ ). El promedio geométrico del área bajo la curva (ABC24 hrs) fue 3.87 ug.h/ml. Las tabletas y la suspensión oral de rofecoxib son bioequivalentes.

La farmacocinética del rofecoxib en 12 sujetos sanos fue similar (dentro de un margen del 30% aproximadamente). Cuando se administró solo, con un antiácido de antiácido de hidróxidos de aluminio y magnesio, o con un antiácido de carbonato de calcio (capacidad neutralizante de 50 mEq de ácido aproximadamente).

#### Distribución

En los seres humanos, aproximadamente 85% del rofecoxib se une a las proteínas plasmáticas dentro del rango de concentraciones 0.05 a 25 ug-ml, y su volumen de distribución es de 100 L aproximadamente.

#### Metabolismos

El rofecoxib es metabolizado extensamente en el hígado, y se recupera de la orina en su forma original aproximadamente 1.1% de la dosis administrada. La vía metabólica principal es la reducción cis- y trans-dihidro-rofecoxib (en forma de hidroxiacidos), y no la oxidación por las enzimas del citocromo P450. En los seres humanos la recirculación enterohepática no tiene ningún papel significativo en la farmacocinética del rofecoxib.

En el hombre se han identificado 6 metabolitos. Los principales son los que se mencionaron anteriormente.

#### Eliminación

Tras la administración de una dosis oral de 125 mg marcado con radioisótopo a sujetos sanos, se recuperó el 72% de la radiactividad en la orina y 14% en las heces.

Se elimina casi exclusivamente por transformación metabólica y excreción renal. Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan en los cuatro días siguientes a la administración de 25 mg una vez al día, con un

índice de acumulación de 1.7 aproximadamente, que corresponde a una semivida de acumulación de alrededor de 17 horas. Se calcula que la depuración plasmática de una dosis de 25 mg es de 120 ml/min aproximadamente.

#### Características en pacientes

##### Poblaciones especiales

**Sexo:** la farmacocinética es similar en hombres y mujeres

**Pacientes de edad avanzada:** la farmacocinética del rofecoxib es similar en personas de edad avanzada( $\pm$  65 años) y en las jóvenes. La exposición sistémica al medicamento es un poco mayor (ABC aproximadamente 30% mayor) en las de edad avanzada, pero esa diferencia no tiene importancia clínica. La edad no afecta el grado ni la rapidez de absorción.

**Raza.** No tiene ningún efecto de importancia clínica sobre la farmacocinética de rofecoxib.

##### Insuficiencia hepática

El promedio del ABC fue aproximadamente 30% mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuación de Child-Pugh de 5-9) que recibieron una dosis única de 25 mg de rofecoxib que en los sujetos sanos que recibieron esa misma dosis. No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

##### Insuficiencia renal

La farmacocinética de una dosis única de 50 mg de rofecoxib no fue significativamente diferente en los pacientes con enfermedad renal terminal tratados con hemodiálisis y en los sujetos sanos.

##### Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto
- Úlcera péptica activa o sangrado gastrointestinal

##### Reacciones secundarias y adversas

Edema de miembros inferiores, hipertensión, pirosis, dispepsia, malestar epigástrico, náusea, diarrea. En casos raros se reportaron también úlceras bucales (38,39,40).

## CLASIFICACION DE OPIODES

Se clasifican como naturales, semisintéticos y sintéticos (41).

Desde el punto de vista farmacodinámico se clasifican agonistas puros, antagonistas puros, agonistas antagonistas y agonistas parciales. Estos analgésicos pueden modificar la respuesta al dolor a nivel espinal, supraespinal y localmente en la periferia. El mecanismo de acción puede explicarse por su estructura, lugar de acción e interacciones con los péptidos endógenos. Los lugares de acción son los receptores opiáceos, que se encuentran en varias zonas del SNC. Entre los cuales se encuentran 5 tipos de receptores, Mu, Kappa, Sigma, Delta y Epsilon (22).

## OXICODONA

La oxycodona es un fuerte analgésico opioide que ha estado disponible para uso clínico desde 1915.

Es un opiáceo débil agonista. Derivado semisintético de la codeína y tiene características similares.

Su farmacología es activa por vía oral y rectal

Es metabolizada en hígado y excretada en orina, duración de acción es de 4-6 horas por vía oral y de 6-12 horas por vía rectal.

Está indicada en dolor leve, moderado o intenso.

Efectos secundarios:

A nivel central sedación, somnolencia, confusión, narcosis, disforia y efectos psicoticomiméticos, mioclonus, miosis.

Digestivo: náusea, vómito, vaciamiento gástrico retardado, estreñimiento, boca seca, cólico biliar

Respiratorio: depresión respiratoria, supresión del reflejo de la tos

Cardiovascular: hipotensión postural

Urinario: urgencia, retención

Piel: rubor, sudoración, prurito.

Dosis 5-10 mg por vía oral cada 4-6 hrs o 30 mg PRN c/6-12 hrs

Preparaciones: solución oral, tabletas LP, supositorio rectal.

El metabolismo de la oxycodona en los animales y en el ser humano sigue la vía de la N-desmetilación (noroxicodona), la O-desmetilación (oxomorfona), la 6-cetorreducción (6-oxicodol) y la conjugación del ácido glucurónico.

Entre los metabolitos no conjugados de la oxycodona identificados en el ser humano y considerados como posibles contribuyentes a los efectos opioides después de la administración de oxycodona se incluyen a la noroxicodona y a la oximorfona. De estos metabolitos, se le ha demostrado actividad agonista opioide de significación clínica únicamente a la

oximorfona, con una potencia relativa que se calcula es 14 veces la de la oxycodona cuando ambos fármacos se administraron por vía parenteral.

Por contraste, no se ha establecido la actividad opioide de la noroxicodona en el ser humano. Sin embargo, se ha demostrado en estudios efectuados en animales la menor actividad antinociceptiva de la noroxina, en comparación con la oxycodona .

La alta potencia analgésica de la oximorfona en comparación con la oxycodona y los resultados de estudios de fijación a los receptores opioides han llevado a algunos investigadores a sugerir que la oximorfona podría ser responsable, al menos en parte, de la actividad analgésica de la oxycodona .

## TRAMADOL

Es un analgésico agonista opioide sintético. El clorhidrato de tramadol tiene una estructura química típica de un opioide pero es más simple y flexible.

Es un agonista débil con selectividad al receptor  $\mu$ . Tiene afinidad por todos los receptores opioides, pero es tan baja que no tiene significancia, aproximadamente 1000 veces a la morfina. Su afinidad por el receptor sigma es 300 veces menor que la fentazocina, pudiendo causar disforia leve. No tiene acción agonista-antagonista.

Su metabolismo es por desmetilación teniendo un metabolismo mayor (Mono-O-Desmetil Derivado M-1), los otros metabolitos son inactivos.

La analgesia es producida por afinidad al receptor, potenciación de las vías inhibitorias y serotoninérgicas que actúan sinérgicamente con el receptor mediador de analgesia.

Se sugiere que el mecanismo analgésico es por activación de las vías inhibitorias del dolor por inhibición de la captación de noradrenalina y un aumento en la concentración extraneural de serotonina.

Es eficaz en el tratamiento de dolor moderado a severo ya sea dado en forma oral, intramuscular, intravenosa o epidural.

El tiempo de vida biológico es de 6 hrs. Tanto el tramadol como sus metabolitos se elimina por riñón. Los efectos del tramadol sobre la circulación mayor, menor y corazón son escasos y clínicamente poco relevantes; útil en el alivio del dolor por IAM y con daño hemodinámico previo.

A dosis terapéuticas no causan alteraciones en el aparato respiratorio. Las dosis analgésicas de tramadol de 10 mg es equivalente a 1 mg de morfina.

Está contraindicada en hipersensibilidad del fármaco, ingesta de alcohol, somníferos, y psicofármacos además de los inhibidores de la MAO.

Los efectos secundarios son sudoración, mareos, náuseas, vómito, sequedad bucal, cansancio y obnubilación. La dosis analgésica no debe sobrepasar a los 400 mg por día. Su duración aproximada es de 6 a 8 horas.

Se ha referido que tiene efectos antitusígenos mejor que la codeína. Tiene efectos gastrointestinales mínimos y es bien tolerado en el anciano (22).

## PRINCIPIOS DEL USO DE ANALGESICOS.

El uso de analgésicos para el tratamiento del dolor agudo en pacientes con cáncer es el mismo que para aquellos que no sufren de cáncer.

La selección del medicamento o medicamentos que se utilizan involucra:

- La selección del fármaco adecuado para el tipo de dolor
- La selección del fármaco adecuada para la severidad del dolor
- El uso de combinaciones de medicamentos, no de preparaciones combinadas
- Seguir la escalera analgésica
- Utilizar adyuvantes de los analgésicos
- Nunca utilizar placebo

La selección de medicamentos depende del tipo y la gravedad del dolor. Diferentes tipos de dolor responden a diferentes analgésicos, Dado que es importante que el dolor sea controlado lo más pronto posible, es preferible comenzar con un analgésico fuerte y, subsecuentemente, sustituirlo con un medicamento menos potente.

Si la analgesia prescrita no es suficiente, la analgesia se escala de una forma ordenada desde un no-opioide a un opioide débil a un opioide fuerte, como lo establece la Escalera Analgésica de la Organización Mundial de la Salud. Los analgésicos no-opioides deben continuarse cuando se comienza el tratamiento con medicamentos opioides, ya que su acción puede ser complementaria y hacer que se requieran menores dosis de opioides. Los analgésicos adyuvantes deberían ser usados cuando están indicados.

Los fármacos analgésicos empleados no necesariamente deben ser numerosos. Los medicamentos no-opioides son la aspirina o un medicamento antiinflamatorio no esteroide (AINE). La codeína es el medicamento opioide débil más utilizado, posibilidades opcionales son la oxicodona y el tramadol. La morfina es el medicamento opioide fuerte de elección, la metadona y la hidromorfona son la alternativa.

El medicamento o medicamentos seleccionados son prescritos en una dosis adecuada para aliviar el dolor. Un error común es dar los fármacos adecuados, pero en dosis inadecuadas.

El ajuste individual de dosificación es necesario debido a las diferencias en la sensibilidad del dolor entre individuos y a la variación considerable en la sensibilidad analgésica en diferentes dolores que resulta en una amplia gama de dosis óptimas.

La programación de medicamentos se establece con base en las propiedades farmacológicas y en la duración de la acción clínica. Es importante que los medicamentos se administren de acuerdo con un programa estricto, determinado por la duración de la acción clínica, para prevenir la recurrencia del dolor. Los pacientes a quienes se administran dosis muy pequeñas o en pocas ocasiones pueden comportarse de una manera sugestiva de dependencia psicológica, molestando al equipo y solicitando dosis adicionales de medicamento. Esto se conoce como seudoadicción iatrogénica y se soluciona con la prescripción de dosis adecuadas en cantidad o frecuencia para proporcionar alivio continuo del dolor.

Los analgésicos son la piedra angular de la terapia contra el dolor, pero solamente son una modalidad del tratamiento (22).

### 3. DEFINICION DEL PROBLEMA

El dolor es un síntoma universal compuesto por estímulos nocivos, con aspectos afectivos e interpretativos. Se clasifica como crónico y agudo, siendo este último característica del período postoperatorio, ya que se considera como un estado de alerta del organismo contra una agresión.

Modernas técnicas han hecho que la mayoría de los procedimientos quirúrgicos sean indoloros durante el período intraoperatorio, pero menos concerniente ha sido para el control del dolor postoperatorio.

Generalmente se considera que el alivio del dolor es inadecuado en por lo menos un tercio de los pacientes postoperados.

Los anestesiólogos han sido el frente del dolor crónico con sus conocimientos de analgesia y disminución de reflejos nocivos y es de su incumbencia asumir la responsabilidad del dolor postquirúrgico (42).

### 4. JUSTIFICACION

Son necesarias técnicas adecuadas y prácticas para aliviar el dolor postoperatorio, ya que el dolor agudo asociado con lesión frecuentemente impone limitación de la actividad para evitar complicación en la fisiología del organismo. La respuesta fisiológica generalmente ayuda al organismo a enfrentarse a la enfermedad o lesión para mantener la homeostasia hasta cierto límite, ya que cuando el dolor es agudo como en el período postquirúrgico, esta función reguladora no tiene utilidad y de no brindar una analgesia adecuada, se producen reacciones anormales causando alteración en la función pulmonar (por hipoxia y atelectasias); respuestas circulatorias y metabólicas (por aumento del gasto cardiaco, tensión arterial, metabolismo y consumo de oxígeno); afecciones gastrointestinales y urinarias (por náusea, vómito, ileos, disminución del volumen urinario); disminución del metabolismo y función muscular (por inactividad y atrofia debido a vasoconstricción y dolor) y formación de trombos (por inmovilidad) (15)

Por lo tanto, el manejo efectivo del dolor brinda alivio al paciente evitando dichas complicaciones, favoreciendo al servicio médico hospitalario y beneficiando la salud y productividad, ya que se requiere menor tiempo intrahospitalario.

### 3. DEFINICION DEL PROBLEMA

El dolor es un síntoma universal compuesto por estímulos nocivos, con aspectos afectivos e interpretativos. Se clasifica como crónico y agudo, siendo este último característica del período postoperatorio, ya que se considera como un estado de alerta del organismo contra una agresión.

Modernas técnicas han hecho que la mayoría de los procedimientos quirúrgicos sean indoloros durante el período intraoperatorio, pero menos concerniente ha sido para el control del dolor postoperatorio.

Generalmente se considera que el alivio del dolor es inadecuado en por lo menos un tercio de los pacientes postoperados.

Los anestesiólogos han sido el frente del dolor crónico con sus conocimientos de analgesia y disminución de reflejos nocivos y es de su incumbencia asumir la responsabilidad del dolor postquirúrgico (42).

### 4. JUSTIFICACION

Son necesarias técnicas adecuadas y prácticas para aliviar el dolor postoperatorio, ya que el dolor agudo asociado con lesión frecuentemente impone limitación de la actividad para evitar complicación en la fisiología del organismo. La respuesta fisiológica generalmente ayuda al organismo a enfrentarse a la enfermedad o lesión para mantener la homeostasia hasta cierto límite, ya que cuando el dolor es agudo como en el período postquirúrgico, esta función reguladora no tiene utilidad y de no brindar una analgesia adecuada, se producen reacciones anormales causando alteración en la función pulmonar (por hipoxia y atelectasias); respuestas circulatorias y metabólicas (por aumento del gasto cardiaco, tensión arterial, metabolismo y consumo de oxígeno); afecciones gastrointestinales y urinarias (por náusea, vómito, íleos, disminución del volumen urinario); disminución del metabolismo y función muscular (por inactividad y atrofia debido a vasoconstricción y dolor) y formación de trombos (por inmovilidad) (15)

Por lo tanto, el manejo efectivo del dolor brinda alivio al paciente evitando dichas complicaciones, favoreciendo al servicio médico hospitalario y beneficiando la salud y productividad, ya que se requiere menor tiempo intrahospitalario.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 Objetivo general:

Conocer cual de los fármacos estudiados proporciona mejor analgesia preventiva, mayor tolerancia y menos efectos secundarios en el postoperatorio inmediato.

### 5.2 Objetivos específicos:

- a) Comparar la eficacia analgesica entre oxycodona, ketoprofeno y rofecoxib
- b) Comparar la analgesia entre bloqueadores COX 1 y COX 2.
- c) Conocer cuál de los medicamentos empleados ocasiona mayor efectos indeseables o colaterales.
- d) Analizar cuál de los agentes empleados requieren dosis adicionales de rescates (Clorhidrato de Tramadol) como analgesia complementaria postoperatoria durante el postoperatorio inmediato (24 hrs posterior a la cirugía)

## 6. HIPOTESIS

- a) El opioide oxycodona proporciona mejor analgesia preventiva que los AINES
- b) Entre los bloqueadores COX 1 y COX 2 tienen la misma eficacia de analgesia preventiva.
- c) Debido a las dosis bajas de opioide, y al manejo de adultos entre 18 y 65 años, la incidencia de depresión respiratoria es baja.
- d) Los efectos indeseables se presentan con mayor frecuencia con el analgésico opioide (náusea, vómito, sedación, mareo)
- e) No habrá efectos colaterales con el uso de AINES, sin embargo requerirán más dosis de rescates de tramadol.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 Objetivo general:

Conocer cual de los fármacos estudiados proporciona mejor analgesia preventiva, mayor tolerancia y menos efectos secundarios en el postoperatorio inmediato.

### 5.2 Objetivos específicos:

- a) Comparar la eficacia analgesica entre oxicodona, ketoprofeno y rofecoxib
- b) Comparar la analgesia entre bloqueadores COX 1 y COX 2.
- c) Conocer cuál de los medicamentos empleados ocasiona mayor efectos indeseables o colaterales.
- d) Analizar cuál de los agentes empleados requieren dosis adicionales de rescates (Clorhidrato de Tramadol) como analgesia complementaria postoperatoria durante el postoperatorio inmediato (24 hrs posterior a la cirugía)

## 6. HIPOTESIS

- a) El opioide oxicodona proporciona mejor analgesia preventiva que los AINES
- b) Entre los bloqueadores COX 1 y COX 2 tienen la misma eficacia de analgesia preventiva.
- c) Debido a las dosis bajas de opioide, y al manejo de adultos entre 18 y 65 años, la incidencia de depresión respiratoria es baja.
- d) Los efectos indeseables se presentan con mayor frecuencia con el analgésico opioide (náusea, vómito, sedación, mareo)
- e) No habrá efectos colaterales con el uso de AINES, sin embargo requerirán más dosis de rescates de tramadol.

## **7. METODOLOGIA**

### **7.1 Diseño de la investigación**

El presente es un ensayo clínico ya que cumple con los siguientes criterios: prospectivo, comparativo, experimental y longitudinal.

### **7.2 Definición de la población objetivo**

Pacientes que fueron sometidos a cirugía electiva mayor que usualmente produce dolor postquirúrgico moderado a severo en las escalas visual análoga y verbal análoga, aplicando analgesia preventiva. Los pacientes incluidos fueron de ambos sexos y de edades entre 18 y 65 años, y evaluados durante el postoperatorio inmediato en sala de recuperación.

### **7.3 Características generales de la población**

#### **7.3.1 Criterios de inclusión**

- a) Pacientes de ambos sexos
- b) Edades entre 18 y 65 años
- c) Cirugía mayor que usualmente ocasiona dolor fuerte a insoportable:

Colecistectomía, plastía inguinal, tiroidectomía, discoidectomía, colostomía, OTB intergestacional, Qx Ortopédicas de MsIs, Qx por quemaduras, Histerectomía total abdominal, Qx por CA de recto, Qx por fibrosis abdominal, Qx de mamas, laparotomías exploradoras

#### **7.3.2 Criterios de exclusión**

- a) Pacientes con antecedentes de fármacodependencia
- b) Pacientes con problemas neurológicos y psiquiátricos.
- c) Enfermedad renal, hepática, respiratoria y cardíaca
- d) Embarazo y lactancia
- e) Intolerancia a los fármacos
- f) Riesgo anestésico quirúrgico IV o V
- g) Rechazo por parte del paciente en participar.

### 7.3.3 Criterios de eliminación

- a) Pacientes que durante el transanestésico hayan recibido AINES, opioides de acción prolongada o antagonistas puros (naloxona).
- b) Que el anestesiólogo o cirujano responsable del paciente no haya aceptado en último momento el estudio
- c) Pacientes programados que no acudieron a la cirugía

## 7.4 Diseño estadístico

### 7.4.1 Marco de muestreo

Servicio de Anestesiología.

### 7.4.2 Método de muestreo

Aleatoria simple (relación directa con el paciente)

### 7.4.3 Tamaño de la muestra

Se programó una muestra 90 pacientes (30 para cada uno de los fármacos a utilizar).

## 7.5 Definición de variables

Las variables independientes fueron: edad, sexo, tipo de cirugía, fármacos y número de pacientes

Las variables dependientes: Grado de alivio al dolor postoperatorio y efectos colaterales.

Dentro de la valoración analgésica se incluyeron las escalas visual análoga y la verbal análoga.

Los efectos colaterales que se estudiaron fueron:

- Depresión respiratoria: disminución de la respiración
- Hipotensión: presión arterial baja o reducida
- Náusea: sensación penosa referida al epigastrio que indica la proximidad del vómito y esfuerzos que acompañan a la necesidad de vomitar
- Vómito: expulsión violenta por la boca de materias acumuladas en el estómago
- Constipación: estreñimiento
- Somnolencia: deseo irresistible de dormir, pesadez y torpeza derivada de ello
- Mareo: malestar general con náuseas, vértigo.
- Prurito: sensación particular que incita a rascarse
- Cefalea: dolor de cabeza
- Sequedad de boca: sensación de boca seca

- Sudoración: acción y efecto de sudar
- Edema de MsIs: acumulación abundante de líquido seroalbuminoso en el tejido celular
- Hipertensión: aumento de la presión arterial
- Pirosis: sensación de ardor que sube del estómago a la faringe
- Dispepsia: digestión difícil y laboriosa de carácter crónico
- Diarrea: evacuación intestinal frecuente, líquida y abundante

### **7.5 Especificación de tratamiento**

- a) Grupo de ketoprofeno. Se utilizaron tabletas de 200 mg en dos tomas por vía oral separadas 12 hrs.
- b) Grupo de Rofecoxib. Se emplearon tabletas de 25 mg en dos tomas vía oral.
- c) Grupo Oxiconona. Tabletadas de 10 mg, en forma semejante a los anteriores.
- d) Tramadol. Los rescates fueron de 50 mg (media ampolleta de 100mg)  
Las tabletas se numeraron por grupos.

### **7.7 Aspectos éticos.**

Se planteó detalladamente a cada paciente el tipo de estudio y los fármacos a utilizar, así como los posibles efectos colaterales que puedan presentarse y las ventajas de la analgesia preventiva, obteniendo su consentimiento. No se utilizaron placebos. Y el empleo de tramadol intravenoso en caso de analgesia insuficiente.

## 8. RESULTADOS

En un principio se estudiaron 6 pacientes (dos de cada grupo), 3 pacientes sometidos a anestesia regional y 3 con general. Los procedimientos quirúrgicos abarcaron Cirugía General (funduplicatura, colecistectomía laparoscópica, extracción de bala) Ortopedia (osteotomía valguizante y osteosíntesis de hombro) y una de Ginecología (histerectomía). En el grupo de rofecoxib y ketoprofeno presentaron dolor severo en el postoperatorio inmediato, requiriendo por lo menos 4 rescates de tramadol de 20 minutos de diferencia, obteniendo alivio leve a moderado y presentando efectos secundarios que incluyeron náusea, vómito y mareo. En el grupo de oxicodona, un paciente vomitó la pastilla, y por tanto requirió también de rescates de tramadol. El segundo paciente, requirió de sólo dos rescates de tramadol en 24 hrs.

En la segunda fase del estudio, de acuerdo a las disposiciones del comité de ética por los resultados anteriores, se estudiaron 6 pacientes más, a los que se les administró la analgesia preventiva adelantando 12 hrs los analgésicos. Se incluyeron al azar 2 pacientes a cada grupo. 6 pacientes fueron del sexo femenino entre 18 y 62 años de edad. ASA I. Se manejaron 3 con anestesia general y 3 con anestesia regional.

Fueron 4 cirugías ginecológicas y 2 de ortopedia.

Sin complicaciones durante el transanestésico las 6 pacientes llegaron a recuperación, refiriendo sentirse tranquilas. No se presentaron complicaciones durante la cirugías.

En recuperación todas tuvieron Aldrete de 10, el 1er grupo con una EVA de 9 y 10, el segundo grupo con EVA de 0 y 8, y el 3er grupo con EVA de 3 y 7, la EVERA correspondió a la EVA medida. Un paciente del grupo de ketoprofeno y uno de oxicodona, no requirieron rescates, los demás sólo necesitaron uno a dos. Solo 2 pacientes (uno del grupo de rofecoxib y uno de oxicodona) presentaron efectos secundarios en el PO (mareo, náusea, sequedad de boca).

## 9. DISCUSION

Inicialmente el trabajo se programó para estudiar a 90 pacientes (30 en cada grupo de medicamentos), en donde se programó administrar la medicación analgésica por vía oral una hora antes de la cirugía, y posteriormente 12 hrs después de la primera toma en la cama del paciente en hospitalización, aplicando rescates de tramadol de 50 mg por razón necesaria. La valoración analgésica se realizó en el postoperatorio inmediato en el área de recuperación una vez que los efectos anestésicos habían terminado, así como 24 hrs después de la cirugía. Iniciamos con 6 pacientes alternando al azar cada medicamento y nos percatamos que 5 de ellos cursaron con dolor severo, requiriendo varios rescates (en promedio 4 en un período de 20 minutos cada uno). En un paciente del grupo de oxicodona requirió sólo dos rescates en 24 hrs, el segundo paciente de este grupo vomitó la pastilla al terminar su cirugía, prácticamente sin asimilar el analgésico. Los otros cuatro pacientes (tanto del grupo de ketoprofeno como rofecoxib) no presentaron alivio únicamente con el analgésico por vía oral. Ante estos hallazgos consideramos que el tiempo de impregnación de los analgésicos por vía oral era, ya que no daba tiempo de impregnarse en el transcurso de la cirugía, especialmente por tratarse de fármacos de acción prolongada, por lo que determinamos comentar estos resultados al comité de Etica del Hospital donde se acordó adelantar doce hrs la administración de la primera toma, de tal suerte que se impregnara el medicamento lo suficiente para proveer analgesia satisfactoria, y valorar al paciente únicamente en el área de recuperación.

En la segunda fase del estudio, por tanto, se intentó incluir a todos los pacientes que llenaran los criterios de inclusión; no obstante, se presentaron diversas dificultades técnicas que cesaron a varios individuos. Entre ellas, pacientes programados y premedicados con los analgésicos a estudiar, fueron suspendidos y reprogramados por otras cirugías de urgencia u otros cambios en la programación. En otros casos, los pacientes no se presentaron a tiempo y no abarcaban las 12 hrs establecidas para la premedicación. Finalmente por el tipo de cirugía esperando una respuesta al dolor intensa, algunos anestesiólogos no aceptaron únicamente la medicación protocolizada y agregaron otros analgésicos potentes, por lo que automáticamente, se eliminaron del estudio. Por tanto, sólo se alcanzaron a incluir 6 pacientes en el tiempo programado para la realización de este estudio, siendo 2 para cada grupo de medicamentos. Podemos observar en los resultados que el grupo de rofecoxib tuvieron dolor en EVA de 9 y 10, en el grupo de ketoprofeno EVA de 3 y 7, y el de oxicodona de 0 y 8. Un paciente del grupo de ketoprofeno, y uno de oxicodona, no requirieron rescates (los de EVA bajo), los demás sólo

necesitaron uno a dos rescates. Con ello podemos considerar que sí hay una diferencia importante con la administración doce horas antes del procedimiento quirúrgico. No obstante, debido al tamaño de la muestra, estos resultados no son concluyentes por carecer de significancia estadística, tanto la valoración individual de cada grupo, como la de los tres grupos en general. En cuanto a los efectos indeseables, sólo dos pacientes (uno del grupo de rofecoxib y uno de oxicodona) presentaron efectos secundarios en el postoperatorio inmediato que incluyó mareo, náusea y sequedad de boca. Los demás no refirieron efectos indeseables. Nos percatamos, que los 6 pacientes de esta segunda fase del estudio, llegaron tranquilos al área de preoperatorio, con lo que consideramos que la visita preanestésica y la propuesta de analgesia preventiva ayuda significativamente a disminuir la ansiedad prequirúrgica.

Debido a las dificultades técnicas para emplear la analgesia preventiva por vía oral en una institución como la nuestra, aún con buena respuesta antiálgica, no la consideramos como práctica, por lo que podría sugerirse que la mejor analgesia anticipatoria en estos casos es la intravenosa, que es motivo para realizar más estudios.

Podemos mencionar que la analgesia preventiva es de gran utilidad, y si a esto le agregamos que la visita preanestésica juega un papel muy importante en cuanto a la disminución del estrés preoperatorio, reduce las dosis de narcóticos que se utilizan durante la anestesia. Otra ventaja la ausencia de daño gástrico con el empleo de AINEs selectivos COX-2.

## 10. CONCLUSIONES

- El estudio no es concluyente para determinar que fármaco de los estudiados proporciona mayor analgesia, cual tiene mayor tolerancia o menor efectos secundarios, ya que el número de pacientes no es significativo.
- Debido a los analgésicos empleados tienen un efecto de acción prolongada, no deben emplearse en el preoperatorio inmediato a una hora antes de la cirugía, ya que no alcanzan a impregnarse en el organismo y por tanto no proporcionan analgesia en el postoperatorio, especialmente si la cirugía no se prolonga más de 6 hrs siendo antiético el realizarlo de esta forma.
- Estos analgésicos, por tener un efecto prolongado son de *utilidad antiálgica* cuando se administran 12 hrs antes del procedimiento quirúrgico y una segunda dosis dos horas antes del mismo.
- Esta técnica muestra ventaja al paciente que será sometido a un procedimiento quirúrgico por obtener una visita preanestésica con interés a controlar el dolor postoperatorio, con disminución aparente en la ansiedad preoperatoria
- Se requieren realizar estudios complementarios para determinar la eficacia analgésica de estos analgésicos y poder compararlos entre sí, así como su tolerancia y efectos indeseables.

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. IASP. Subcomite on taxonomia Classification of Chronic Pain descriptions chronic pain Syndromes and definitions of pain terms, PAIN 1986; 9(suppl) 3; s 217.
2. International Association for study of pain, Subcommitee on taxonomy, Pain terms. A list with definitions and usage. PAIN 1979; 6, 2499-252.
3. Diccionario breve de Medicina de Blakiston. Prensa médica mexicana 1983.
4. Lee VC, Rowlingson JC, Hamill RJ. Non steroidal analgesic and antiinflamatory agents. En: Handbook of critical care pain management. Hamill RJ. Rowlingson JC, Eds. Mc Graw Hill, Inc 1994. USA: pp 103-115.
5. Cashman J, McAnulty G. Nonsteroidal antiinflamatory drugs in perisurgical pain management. Mechanisms of action and rationale for optimum use. Drugs 1995; 49: 51-70
6. Ding Y, White PF. Comparative effect of ketorolac, dezocine and fentanyl as adjuvantes during outpatient anesthesia. Anesth Analg 1992; 75: 556.
7. Cano MA. Riesgo pulmonar en cirugía no torácica. Anest Mex 1994; 3: 110-15.
8. Gomez MJ, Laura GJA. Estudio comparativo entre clorhidrato de buprenorfina y tartrato de butorfanol i.v. en analgesia postoperatoria. Anest Mex 1994; 6: 364-368.
9. Gonzalez C, Martínez JL, Esperza V, Moreno L, Carreon J. Comparition of i.v. ketorolac and butorphanol on ventilatory function and analgesia of pain after surgery. Proc West Pharmacol Soc 1994; 37: 147
10. Souter AJ, Fredman B, White P. Controversies in the preoperative use of nonsteroidal antiinflamatory drug. Anesth Analg 1994; 79: 1178-90.
11. Tamariz-Cruz O, Cortés MA, Rosado BG. Ketorolac como adyuvante de anestesia intravenosa en cirugía oftalmológica pediátrica. Estudio multicéntrico. Anest Mex 1994; 1: 9-13
12. Garza HA, González CG, Llanas RG, et al. Diclofeco sódico contra ketorolac como medicación coadyuvante en la analgesia epidural postoperatoria. Anest Mex 1994; 5: 291-293.
13. Cuidados paliativos del paciente oncológico del 1 al 3 octubre de 1997. Dr. Mayer Rivera F. 1- 3.
14. SIMIT G. y COVINO B., "Dolor agudo", (España) Edit. Salvat 1987, Prefacio VII.

15. BONICA J.J. "Biology, Pathophysiology, and Treatment of Acute Pain", Edited by Lipton S. And Miles J. Persistent Pain Modern Methods of Treatment. Vol 5 Grun and Stratton, 1985. 1-25
16. Silva HJ. Analgesia preventiva. XXIV Curso Anual de Actualización en Anestesiología; junio 1998: 108-111
17. Guevara LU. Manejo del dolor en el paciente policontundido. XXV Curso Anual de Actualización en Anestesiología; junio 1999: 124-128.
18. GUILLEN N.L. , Bravo D.M. " Papel del psicólogo en la Clínica del Dolor, 1989; 1: 29-30
19. Jesen M.P. Karoly P., O'Riordan E.F. "The subjective Experience of Acute Pain", Ann Assessment of Utility, 10 indices. Clin J. Pain 1989 5 (suppl 1) S1-S4.
20. Murrin K.R, Rossen M. "Medición del Dolor", en Smith G. y Covy. Dolor agudo. (España) Edit. Salvat 1987.111-140.
21. Tyler, Caldwell C. Ghia J.N. "Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation", An Alternative Approach to the Management of Postoperative Pain. Anaesthesia and Analgesia. 1982, 61: 449-456.
22. Woodruff R. Dolor por Cáncer. Medigraphic Editores, SA de CV México. 1998: 35-44
23. Raj P.P. Practical Management of Pain. Edit Mosby Year Book. St Louis. USA. 1992; 606-619.
24. Aldrete J.A. Texto de Anestesiología teórico-práctica. Edit. Salvat. México. 1986. 901-917.
25. Campbell WB, Halushka PV. Lipid-Derived Autocoids: Eicosanoids and Platelet-Activating Factor. In: Hardman JG, Limbird LE , Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A, eds Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996: 601-616.
26. Raz A, Wyche A, Siegel N, Needleman P. Regulation of fibroblast cyclooxygenase synthesis by interleukin-1. J Biol Chem 1988, 263: 3022-28
27. Sano H, Hia T, Maier JAM, ET AL. In vivo cyclooxygenase expression in synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis and rats with adjuvant and streptococcal cell wall arthritis. J. Clin Invest 1992; 89: 97-108.
28. Xie W, Chipman JG, Robertson DL, et al. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. Proc Natl Acad Sci 1991; 88: 2692-96
29. Kubuju DA, Fletcher BS, Varnum BC, et al. TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel

- prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *J Biol Chem* 1991; 268: 12866-72
30. O'Banion MK, Winn VD, Young DA. CDNA cloning and functional activity of a glucocorticoid-regulated inflammatory cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 89: 4888-92
  31. O'Banion MK, Sadowski HB, Winn V, Young DA. A serum- and glucocorticoid-regulated 4-kilobase mRNA encodes a cyclooxygenase-regulated protein. *J Biol Chem* 1991; 266: 23261-67
  32. Crofford LJ, Wilder RL, Ristimake AP, et al. Cyclooxygenase-1 and 2 expression in rheumatoid synovial tissues. Effects of interleukin-1, phorbol ester, and corticosteroids. *J Clin Invest* 1994; 93: 1095-101.
  33. Masferrer JL, Zweifel BS, Seibert K, et al. Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. *J Clin Invest* 1990; 86: 1375-79.
  34. Fu J-Y, Masferrer JL, Seibert K, et al. The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes.
  35. Rax A, Wyche A, Siegel N, Needleman P. Regulation of fibroblastic cyclooxygenase synthesis by interleukin-1. *J Biol. Chem* 1988; 263: 3022-28.
  36. Kargman S, Charleson S, Cartwright M, et al. Characterization of prostaglandin G/H synthase 1 and 2 in rat, dog, monkey, and human gastrointestinal tracts. *Gastroenterol* 1996; 111: 445-54
  37. Netter P, Lapique F, Bannwarth B. Diffusion of intramuscular ketoprofen into the cerebrospinal fluid. *Eur. J Clin. Pharmacol*; 1985; 29: 319-21.
  38. Scot LJ, Lamb HM. Rofecoxib. *Drugs*. 1999; 58(3): 499-505
  39. Ehrlich EW, SCHINTZER TJ, McIlwain H, Levy R, et al. Effect of Specific COX-2 Inhibition on osteoarthritis of the Knee: a 6 Week Double blind, Placebo controlled Pilot Study of Rofecoxib. *J Rheumatol*. 1999; 26(11): 2438-47
  40. Cannon GW, Caldwell JR, Holt P, et al. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium. *Arthritis Rheumatism*. 2000; 45 (5): 978-87.
  41. Bailey PL y Stanley TH. "Farmacología de los anestésicos opiáceos intravenosos", en Miller RD", edit española Doyma 1988. 675-774.
  42. Carron H. "Extension of Pain Relief Beyond the Operating Room", *Clin J Pain*. 1989 5(Suppl. 1) S1-S4.