



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

***MANEJO DEL DOLOR POSTOPERATORIO:
EXPERIENCIA TERAPÉUTICA EN UNIDAD DE TERAPIA
QUIRÚRGICA CENTRAL DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.***

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD EN:
ANESTESIOLOGÍA**

**P R E S E N T A
DRA. MYRNA LETICIA HERNÁNDEZ SALDIVAR**

TUTOR DE TESIS:

**DR. JOSE ELÍAS GARCÍA PÉREZ
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

MÉXICO D.F.

AGOSTO 2007.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Francisco García Martínez
Jefe División Enseñanza
Hospital General de México, O.D.

Dr. Juan Heberto Muñoz Cuevas.
Jefe de Curso Universitario
Jefe Anestesiología
Hospital General de México, O.D.

Dr. José Elías García Pérez
Asesor de Tesis
Médico Anestesiólogo Adscrito
Unidad Oncología
Hospital General de México, O.D.

Dedicatoria:

A Dios

Gracias por permitir terminar otra etapa de mi vida.

A mis padres y hermanos:

Gracias por su amor y apoyo incondicional.

A Camila:

Por ser mi razón de ser.

A Ernesto:

Por su amor y comprensión.

A mis amigos:

Por su apoyo y cariño.

INDICE.

Dedicatoria.....	3
Introducción.....	5
Justificación.....	7
1. Marco Teórico.....	8
2. Marco Referencial.....	9
Antecedentes históricos.....	9
Definición del dolor.....	10
Fisiología del dolor.....	11
Valoración del dolor.....	20
Manejo farmacológico del dolor.....	21
Unidades de Dolor Agudo Postoperatorio.....	38
Consecuencias del Dolor Postoperatorio mal controlado.....	39
3. Descripción de la Metodología.....	40
Planteamiento del Problema.....	40
Diseño del Estudio.....	40
Criterios de inclusión.....	41
Criterios de exclusión.....	41
Tamaño de la Muestra.....	41
Definición de Variables.....	41
Hipótesis.....	41
Análisis Estadístico.....	42
Recolección de datos.....	42
Medidas de Tendencia Central.....	42
Medidas de Dispersión.....	42
4. Resultados.....	44
Análisis de Resultados.....	44
5. Comentarios.....	51
6. Conclusiones.....	53
7. Anexos.....	54
8. Bibliografía.....	57

INTRODUCCIÓN.

En la actualidad es necesario retomar los objetivos fundamentales de la Medicina que es preservar y restaurar la salud y con ello aliviar el sufrimiento, por lo tanto es esencial comprender el dolor para conseguir estas metas. El dolor se ha convertido en el quinto signo vital y es hoy día un tema crítico en la atención del paciente.

El dolor es un complejo fenómeno de respuestas neurofuncionales y subjetivas e individuales a un estímulo, en donde influyen factores emocionales, personalidad, aspectos socioculturales, así como la experiencia previa del paciente al dolor. Es producido por una hiperestimulación de las vías nociceptivas con gran liberación de neuropéptidos, neurotransmisores, prostaglandinas, capaces de mantener la estimulación de nociceptores periféricos y centrales, así como de crear contracturas musculares reflejas, círculos viciosos y alteraciones vasomotoras simpáticas¹.

Está demostrado que un mal control del dolor aumenta la morbilidad del paciente, ya que actúa sobre todos los sistemas; a nivel cardiovascular un dolor intenso libera catecolaminas, lo que puede producir hipertensión arterial, arritmias, e incluso shock; a nivel respiratorio disminuye la función pulmonar y aumenta el consumo de oxígeno, además disminuye la motilidad intestinal y dificulta la micción; además sobre el sistema neuroendócrino, que incrementa la secreción de cortisol, catecolaminas y otras hormonas del estrés. También produce otros trastornos de menor gravedad, pero igualmente importantes como la ansiedad, insomnio y estimulación hormonal^{2,3}.

Uno de los principales temores que manifiestan los pacientes antes de operarse es al dolor que rodea a todo el proceso quirúrgico, temor justificado si tenemos en cuenta que el dolor postoperatorio es predecible y temporal, por lo que el buen control del dolor postoperatorio, disminuye la morbi-mortalidad y los tiempos de ingreso hospitalario, mejorando el confort del paciente y favoreciendo una rápida incorporación a sus actividades habituales.

Es importante destacar que la falta de un tratamiento adecuado del dolor postoperatorio puede ocasionar un dolor posquirúrgico persistente que, con frecuencia, se pasa por alto. En conjunto, el tratamiento inadecuado del dolor incrementa la utilización de los recursos y de los costes sanitarios².

El dolor postoperatorio es una variante del dolor agudo, tradicionalmente su tratamiento ha sufrido limitaciones y carencias.^{2,3} Es en general mal tratado, pudiendo originar comportamientos posteriores de angustia y ansiedad ante una nueva intervención.²

El control del dolor postoperatorio debe de estar vinculado en primera instancia a brindar una mejor calidad de atención hospitalaria lo que implica un adecuado tratamiento. Es importante destacar que dicho tratamiento debe ser precoz y eficaz, debiendo mantenerse el tiempo necesario, de acuerdo al tipo de cirugía y al umbral doloroso de cada paciente.

En los últimos años se han llevado a cabo una gran cantidad de estudios para conocer mejor el manejo de la analgesia durante el período perioperatorio con la finalidad de obtener un

adecuado grado de analgesia y de esta manera se disminuyan las respuestas fisiológicas al estrés y al daño tisular que es resultado del trauma quirúrgico.

Por todo lo anterior la siguiente investigación va dirigida a identificar el manejo del dolor postoperatorio en la Unidad Terapéutica en el Hospital General de México, donde se realizaron 100 encuestas a pacientes postoperados valorados de acuerdo al EVA (Escala Visual Análoga) a su ingreso y egreso de la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA). En dicha encuesta se identificó el género, edad, peso y talla del paciente, tipo y realización de la cirugía, así como la técnica anestésica administrada, analgesia indicada que en este caso se realizó por cirujanos tratantes responsables y la analgesia administrada en UCPA la cual se realizó por el anestesiólogo responsable de la misma.

Los objetivos del presente es identificar el manejo del dolor agudo postoperatorio en la Unidad de Terapia Quirúrgica del Hospital General de México así como su eficacia, la cual actualmente es indicada por el servicio de Cirugía. El tipo de estudio es de tipo prospectivo, transversal, observacional y no experimental.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Identificar el manejo del dolor agudo postoperatorio en la Unidad de Terapia Quirúrgica del Hospital General de México.

1. MARCO TEÓRICO.

La anestesia (del gr. *ἀναισθησία*, que significa insensibilidad) es cualquier procedimiento que elimina la sensibilidad, generalmente dolorosa, de una parte o de todo el cuerpo, mediante el empleo de sustancias anestésicas.^{4,5,6.}

La anestesiología es la parte de la medicina que se ocupa de producir analgesia y pérdida de conciencia durante las intervenciones quirúrgicas y otros procesos que puedan resultar dolorosos para el paciente, de la sedación, analgesia postoperatoria y relajación por medios farmacológicos, restaurando luego la normalidad de las funciones fisiológicas suspendidas (reanimación). Es la administración de diferentes fármacos asociados con el fin de conseguir una serie de objetivos, que pongan al paciente en las mejores condiciones fisiológicas posibles antes, durante y después de la intervención quirúrgica.^{4,5,6.}

La analgesia es la ausencia de toda sensación dolorosa. La analgesia perioperatoria pretende evitar la sensibilización central y periférica, así como la amplificación del mensaje nociceptivo producido por la agresión quirúrgica y se realiza en los siguientes periodos: postoperatorio inmediato (primeras 24 horas), mediato (24-72 horas) y tardío (mayor de 72 horas),^{4,6.}

El Hospital General de México es un organismo público descentralizado que forma parte del Sistema Nacional de Salud que se fundó el 5 de febrero de 1905 y desde sus inicios fue la de contribuir a la enseñanza de la medicina en México. Se realizan en la Unidad Terapéutica Quirúrgica intervenciones quirúrgicas principalmente del tipo de cirugía general, en menor proporción cirugía plástica y reconstructiva, urología; además de intervenciones del tipo de ortopedia.

En la valoración del riesgo anestésico intervienen varios factores, lo que determina la dificultad para realizarla. Entre estos factores se incluyen las características del paciente, su estado clínico, sensibilidad a los fármacos utilizados, tipo de cirugía, etc. El sistema de valoración de ASA, a pesar de ser poco preciso, permite la confección de una estrategia en la atención del niño y da un pronóstico de situación. Los seis grados de esta clasificación son:

- ASA 1: paciente sano, sin alteraciones físicas ni metabólicas.
- ASA 2: paciente con alteración leve a moderada de su estado físico que no interfiere con su actividad diaria. En esta categoría se incluyen todos los menores de un año de edad.
- ASA 3: paciente con trastornos físicos o metabólicos severos que interfieren en su actividad diaria.
- ASA 4: paciente con trastornos severos, con peligro constante para la vida.
- ASA 5: paciente moribundo, con pocas expectativas de vida en las próximas 24 horas sea intervenido o no.
- ASA 6: paciente potencial donador de órganos.

Se añade el sufijo “E” cuando se trata de una urgencia, lo que implica ausencia de ayuno y preparación preoperatoria.^{4,6.}

Los AINES son los antiinflamatorios no esteroideos que es un grupo heterogéneo de fármacos, que se caracterizan por poseer un grado variable de actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética.^{4,6.}

2. MARCO DE REFERENCIA.

2.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

La historia del dolor va ligada a la historia del hombre, y a lo largo de ella se han creado y generado múltiples métodos para suprimir el dolor.

Para el hombre primitivo sólo el dolor de causa postraumática era justificable, mientras que los dolores causados por otras causas adquirían connotaciones mágicas. Tuvieron que pasar varios siglos desde la consideración del dolor como un sentimiento (teoría de Aristóteles) hasta objetivarlo como una sensación (teoría de Galeno).^{6,7.}

En el Renacimiento, Leonardo da Vinci describió anatómicamente los nervios y estableció su relación con la sensación dolorosa. Las vías nerviosas de transmisión de la sensación dolorosa desde la periferia al cerebro las describió Descartes en la figura del niño con el estímulo nociceptivo causado por el fuego en el pie.^{7.}

Ya en el siglo XIX Bell y Magendie demostraron que las astas medulares posteriores participaban en la sensación dolorosa y que las anteriores tenían papel motor, y Muller propuso la teoría de las energías nerviosas específicas, según la cual cada nervio transportaba una carga de energía específica en relación con los distintos sentidos corporales, considerando al dolor como una sensación específica, lo que dio la razón a las teorías de Alcmaeon, Demócrito, Platón, Galeno, Avicena y Descartes. Esta teoría fue corroborada a finales del siglo XIX (1894) por Von Frey con la demostración de las distintas procedencias en la percepción de las sensaciones de tacto, frío, calor y dolor que ya en el siglo XX se reforzaron al desarrollar Melzack y Wall la teoría de la puerta de entrada.^{7.}

Desde el punto de vista terapéutico existen referencias del tratamiento del dolor desde la época babilónica (2250 A.C.) e incluso en el papiro de Ebers (1550 A.C.), que hace mención al opio para las cefaleas del dios Ra. Ya en el siglo XIX se inician las técnicas neuroquirúrgicas y el empleo de los bloqueos nerviosos, y en el siglo XX las primeras rizotomías con inyección de alcohol y la creación de Clínicas del Dolor.^{7.}

Bonica, en los años cincuenta, trabajando como anestesiólogo en el Tacoma General Hospital, detectó que muchos enfermos con dolores crónicos eran tratados de modo incorrecto y vivían y morían sometidos a dolores que podían ser aliviados con las técnicas analgésicas disponibles, por falta de sincronía entre las distintas especialidades. Este fenómeno lo describió con una expresión de “epidemia silenciosa”.^{6.}

Bonica consideró por primera vez al dolor como un problema multidisciplinario, en 1953 publicó la primera edición del libro *The management of pain* estableciendo las bases de la moderna algología. En los años setenta se extendió el concepto multidisciplinario del dolor y la idea de los equipos, unidades o clínicas del dolor de Bonica, creándose en 1974 la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP).⁷

La IASP definió el dolor como una sensación emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial o descrito en los términos de dicho daño, definición que por otra parte sigue vigente hasta la fecha. En la actualidad la IASP agrupa a más de 7000 asociados de más de 90 países diferentes.^{6,7}

En la siguiente década, esta creciente sensibilización y desarrollo de unidades de tratamiento del dolor se extendió también al control y tratamiento del dolor agudo motivando la aparición de las Unidades de Dolor Agudo. La primera manifestación escrita sobre su existencia fue un artículo firmado por Ready aparecido en *Anesthesiology* en 1988, acompañado de un Editorial de Saidman con un título muy sugerente: "El anestesiólogo fuera del quirófano: una oportunidad nueva y excitante". Ready, anestesiólogo del Hospital de la Universidad de Washington relató su experiencia de 18 meses al frente de una Unidad de este tipo (Acute Pain Service), centrada originalmente en el tratamiento del dolor postoperatorio. Desde entonces, han ido apareciendo diferentes modelos de organización.^{6,7}

2.2 DEFINICIÓN DEL DOLOR.

En 1965, Melzack y Wall en su teoría de control de la compuerta pusieron de manifiesto los mecanismos del SNC que controlan la percepción del estímulo nocivo, así como la integración de estas aferencias, procesos de transmisión ascendente y modulación descendente desde el cerebro. Sin embargo, esta teoría no incorporaba los cambios a largo plazo sobre el SNC que imprimen tanto el estímulo nocivo en sí como otros factores externos.⁷

Actualmente se sabe que la función de los nociceptores es alterada por la presencia de mediadores inflamatorios liberados en la zona de lesión tisular (Levine & T aibo, 1994). Este proceso generalmente es temporal y existe mientras el organismo repara una región lesionada. Por tanto, esta modificación de la actividad de los nociceptores también es transitoria. Sin embargo, un estímulo potente puede alterar de forma permanente la función de la médula espinal y, por ende, podría generarse un dolor crónico después de una lesión aguda (Dubner & Ruda, 1992).⁷

Los estudios psicológicos y de comportamiento han demostrado que la plasticidad, o aprendizaje, tienen un papel importante en el dolor. El cerebro puede generar dolor en ausencia de estimulación nociceptiva periférica o de la médula espinal. Por tanto, debe existir en el cerebro un mecanismo generador o neuromatriz que sea capaz de mantener una imagen del cuerpo sobre el cual jueguen los datos sensoriales. La percepción del dolor es, pues, generada por los impulsos de esta neuromatriz como una función de los impulsos sensoriales que lo alimentan o sostienen, junto con la información de las regiones del

cerebro involucradas en las actividades afectivas y cognitivas. Además, las conductas de dolor pueden ser generadas o perpetuadas por señales previamente condicionadas por el entorno o por la expectativa de dolor y sufrimiento. La lesión no sólo produce dolor, sino que desencadena una respuesta al estrés con su componente humoral asociado.⁷

La mejor definición de dolor es la respaldada por la IASP (International Association for the Study of Pain): “El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular presente o potencial, o descrita en términos de tal lesión” (Merksey & Bogduk, 1994). Esta definición se aplica a dolor agudo, dolor canceroso y dolor crónico no canceroso.^{6,7,8}

La IASP define el dolor agudo como un dolor de reciente comienzo y duración probablemente limitada, que generalmente tiene una relación causal y temporal con lesión o enfermedad. Esto lo distingue del dolor crónico, el cual se define como dolor que persiste a lo largo de períodos más allá del tiempo de cicatrización de la lesión, frecuentemente sin una causa claramente identificable (Ready & Edwards, 1992).^{1,2,7,8}

El dolor agudo es una compleja constelación de sensaciones displacenteras y expresiones emocionales asociadas al daño tisular, ya por estimulación nociva (inflamación) o por lesión directa (ruptura mecánica o estiramiento).^{1,6}

2.3 FISIOLÓGÍA DEL DOLOR.

El dolor agudo se asocia a respuestas autonómicas, psicológicas y conductuales en conjunto provocados por estímulos nocivos a nivel de la piel, estructuras somáticas superficiales y profundas o viscerales, disfunción muscular o visceral.

Su fisiopatología es porque hay una lesión tisular, activación de nociceptores, una serie de cascada de eventos relacionados a la liberación de neuromedadores algógenos y proinflamatorios, el disparo de mecanismos homeostáticos endógenos antinociceptivos y conducción de la información a través de las vías neurales hacia centros nerviosos superiores. Los mensajes nociceptivos son transmitidos, modulados, e integrados en diferentes niveles del sistema nervioso; van desde la periferia por vía medular a centros superiores (tálamo, córtex).^{9,10,11,12}

NIVEL PERIFÉRICO.

Los nociceptores son los receptores periféricos del dolor que por medio de neurotransmisores envían sus mensajes hacia la vía central. Los estímulos nociceptivos tienen en común mantener la integridad del cuerpo y desencadenar respuestas (somáticas o vegetativas) asociadas a sensaciones dolorosas.⁹

Su principal función es diferenciar los estímulos inoocuos de los lesivos, esta función la realizan ignorando los estímulos de baja intensidad y codificando el estímulo lesivo dentro de un rango de intensidades y trasmitiéndolo al SNC.⁹

Histológicamente son terminaciones periféricas de las neuronas bipolares que tienen su soma en los ganglios raquídeos y cuyo axón centrípeto penetra en el asta dorsal de la médula espinal.⁹

Se han descrito 3 tipos:

- Terminaciones nerviosas libres, constituidas por fibras C no mielinizadas (ramificadas y glomerulares).
- Mecanorreceptores de umbral elevado, formadas por fibras Ad mielinizadas, responsables del dolor punzante.
- Receptores polimodales, compuestos por fibras C responsables de la sensación dolorosa ardiente y mantenida.^{9,12}

Fibras A - (delta) :

—Fibras mielínicas.

—Su diámetro es de 1-5 mm .

—La velocidad de conducción rápida, de media entre 4 a 30 m/s- 1

—Conducen señales de dolor de corta latencia que precisan de respuestas rápidas.

Fibras C:

—Fibras amielínicas.

—Su diámetro es de 0,3 a 1,5 mm

—La velocidad de conducción es lenta, entre 0,4 a 2 m/s- 1

—Es el grupo más numeroso.

— Transmiten los estímulos nociceptivos térmicos, mecánicos y químicos.

—Informan sobre sensaciones de dolor quemante y de latencia más larga.

—Son nociceptores polimodales, es decir, responden a múltiples estímulos (térmico, mecánico, químico)^{9,10,11,12}.

Activación de nociceptores periféricos

Las condiciones del nociceptor son especialmente importantes en la génesis del dolor, el cual desencadena dos tipos de respuestas: una fisiológica de activación ante los estímulos y otra de sensibilización que origina la hiperalgesia.^{9,10,11,12}

La activación de los nociceptores puede realizarse directamente, pero normalmente se realiza a través de diversos mediadores que ejercen una acción excitatoria o inhibitoria de las terminaciones nerviosas aferentes, actuando sobre receptores específicos o en los canales iónicos de la membrana. El resultado final es la modificación de la permeabilidad iónica y la génesis de impulsos nerviosos que viajan al SNC.^{9,10,11,12}

La mayoría de los nociceptores son quimioceptores: los mediadores químicos son capaces de modificar la actividad de las fibras aferentes. La sensibilización implica a sustancias como: mediadores (la bradiquinina, citocinas, eicosanoides), neurotransmisores (serotonina, noradrenalina), los iones potasio (K⁺) e hidrógeno (H⁺), el ácido láctico, la histamina, diversos péptidos (la sustancia P, opioides), y ciertas sustancias como las prostaglandinas y los leucotrienos que disminuyen la activación de los nociceptores. Un estímulo doloroso es capaz de despolarizar la membrana nerviosa^{9,10,11,12}.

Las sustancias liberadas son:

1. *Prostaglandinas, prostaciclina, leucotrienos y tromboxanos*. Tanto ellas como los radicales superóxido liberados, son productores de dolor, son mediadores comunes en la inflamación (presente en la mayoría de los procesos dolorosos). Son potenciadoras del dolor secundario. Sensibilizan los receptores y desarrollan hiperalgesia.
2. *Sustancia P*. Es un biopéptido de 11 aminoácidos. Considerado como neurotransmisor que se libera por los axones de las neuronas sensitivas a nivel medular (neuronas pseudomonopolares que ocupan los ganglios espinales). Sus axones se bifurcan hacia el asta posterior de la médula y hacia la periferia. Se liberará esta sustancia P en la piel, pulpa dentaria y en el ojo. Los opiáceos bloquean o anulan la liberación de esta sustancia P. Esta podría actuar sobre la base neurogénica de los tejidos periféricos.
3. *Histamina y serotonina (5-HT)*. Presente en los tejidos inflamatorios. Su relación con el dolor no ha sido perfectamente establecida.
4. *Bradicinina*. En exudados inflamatorios y en tejidos lesionados con gran capacidad de producir dolor. Activa los nociceptores a través de la fosfolipasa C (aumenta el calcio intracelular y los depolariza), y los sensibiliza mediante la fosfolipasa A2 (por medio de la síntesis de PG E2).
5. *Catecolaminas*. Existe participación de neuronas postganglionares simpáticas y de noradrenalina, tan sólo sobre los nociceptores que han sido excitados, y no sobre aquéllos intactos.
6. *Hidrogeniones y ATP*. Los hidrogeniones aumentan la conductancia iónica al sodio y al calcio, y el ATP la aumenta al sodio, calcio y potasio, produciendo dolor agudo.
7. *Opioides endógenos*. Activan los receptores δ (delta) y κ (kappa) presentes en las terminaciones de neuronas postganglionares simpáticas y bloquean la síntesis de prostaglandinas E2, reduciendo la hiperalgesia en áreas inflamatorias y en tejidos lesionados.^{9,10,11,12.}

Los receptores cutáneos presentan un gradiente de sensibilidad: la zona central es activada por todo tipo de estímulos, mientras que la parte periférica, donde se encuentra la estimulación nociceptiva, es activada por las fibras Ad y C.^{9,10,11,12.}

Los nociceptores cutáneos se manifiestan por medio de dos tipos de dolor:

1. Instantáneo, como una picadura bien localizada, con activación de las fibras A que son de conducción rápida.
2. Difuso y mal localizado, más tardío, por la activación de las fibras C de conducción lenta.^{9,10,11,12.}

También, se ha descrito la presencia de nociceptores de tipo A-d y C a nivel de músculos, ligamentos y articulaciones. A nivel visceral son básicamente terminaciones de fibras C, no todos los órganos internos tienen inervación nociceptiva como el cerebro, otros como el aparato digestivo, están inervados por receptores sensoriales inespecíficos.^{9,10,11,12.}

En los últimos años, se han descrito receptores silenciosos o silentes. Éstos sólo responden a estímulos en presencia de inflamación y se localizan a nivel de piel, articulaciones y vísceras.^{9,10,11,12.}

Por tanto, los nociceptores son receptores complejos activados por diversas sustancias endógenas que originan potenciales receptores que son traducidos en potenciales de acción, conducidos por fibras nerviosas en dirección central hasta contactar con las neuronas de segundo orden, cuyo soma se encuentra en el asta dorsal de la médula espinal.^{9,10,11,12.}

Las primeras neuronas de la vías somatosensitiva se encuentran en el ganglio de la raíz dorsal de los nervios espinales y permanecen en reposo hasta que reciben un estímulo de nos receptores nociceptivos. Estos estímulos activan los canales de Na voltaje-dependientes de la membrana plasmática, lo que provoca la despolarización y generan potenciales de acción. Se han identificado ocho subtipos de canales de Na y de los cuales al menos seis se expresan en los ganglios de la raíz dorsal^{9,10,11,12.}

El 80% de los impulsos es vehiculizado por fibras C amielínicas y lentas, responsables de la sensación de dolor difuso y desagradable. El 20% restante, será transmitido por fibras A-d, mielínicas y rápidas, produciendo un dolor agudo, concreto e inmediato; estas fibras son capaces de modular la intensidad y el carácter del impulso nervioso.^{9,10,11,12.}

Estos nervios periféricos están formados por una serie de grupos de fibras nerviosas o axones reunidas en haces. Estos haces están protegidos por una serie de capas: endoneuro, epineuro y perineuro. En el caso de nervio periférico mixto (motor y sensitivo), las fibras sensitivas se encuentran en el centro y las motoras a lo largo de la periferia. Es preciso conocer que la mielinización tan sólo es necesaria para la velocidad de transmisión y no para que se produzca la transmisión nerviosa.^{9,10,11,12.}

TRANSMISIÓN DEL IMPULSO NERVIOSO A LA MÉDULA ESPINAL.

La médula espinal constituye la primera estación. Las fibras nerviosas aferentes llegan al asta dorsal de la médula hasta conectar con neuronas o interneuronas. Estas neuronas denominadas laminae se encuentran a cualquier nivel del asta dorsal.^{9,10,11,12.}

Las fibras A-d contactarán con neuronas laminae I, II y III, y de ahí partirán por tractos espinotalámicos y espinoreticulares hasta centros superiores: tálamo y corteza sensorial.^{9,10,11,12.}

Las fibras C conectan con estas neuronas, con interneuronas, con motoneuronas, y con neuronas simpáticas produciendo reflejos espinales y las manifestaciones simpáticas del dolor agudo y crónico. Ascenden por los mismos tractos pero de forma lenta, traduciendo una sensación difusa del dolor. Por los tractos espinoreticulares llegan a la formación reticular y de allí al sistema límbico e hipotálamo. Las fibras A-d terminan en las neuronas laminae más profundas IV y VII, y ascienden por tractos distintos.^{9,10,11,12.}

Los axones de las primeras neuronas llegan por la raíz dorsal de los nervios espinales al asta posterior de la médula, donde realizan la primera sinapsis, la cual se encuentra

altamente estructura funcional, química y topográficamente. Las diferentes fibras nerviosas van a conectar en regiones distintas del asta posterior, de tal forma que las fibras más gruesas conectarán en las porciones más mediales y anteriores, mientras que las fibras más finas lo harán en las regiones más laterales y posteriores (las fibras C y Ad en las láminas I, II y V principalmente). Funcionalmente porque las sinapsis del asta dorsal está reguladas por interneuronas espinales inhibitorias que liberan GABA y por neuronas inhibitorias descendentes desde el hipotálamo, mesencéfalo (ambas liberando opioides), las sustancia reticular (serotoninérgica) y el rafe (α -adrenérgica). Por último, en la sinapsis del asta posterior se liberan diferentes neurotransmisores que actúan sobre numerosos receptores, los cuales quedan estructurados:

- Presinápticamente, los potenciales excitadores rápidos inducen la liberación de glutamato, tanto en las neuronas aferentes como en las interneuronas excitadoras. Además, en las aferentes también se libera adenosintrifosfato. Por el contrario, los potenciales de excitación lentos inducen a la liberación de glutamato y de sustancia P. En este punto, la liberación de neurotransmisores esta inhibida por:
 - Interneuronas gabérgicas que, actuando por medio de receptores GABA_A y GABA_B, producen la entrada sináptica de Cl y K;
 - Neuronas descendentes, que liberan opiáceos y serotonina, los cuales hacen disminuir la respuesta glutamérgica a través de receptores AMPA.
 - Neuronas descendentes que al producir norepinefrina y acetilcolina, potencian la liberación de GABA.
- Postsinápticamente, el glutamato produce su respuesta excitadora fundamentalmente a través de tres tipos de receptores: AMPA, kaínico y N-metil-D-aspartato (NMDA). En el asta dorsal de la médula se han aislado tres tipos de sinapsis glutamatérgicas:
 - Las que solamente tienen receptores NMDA, llamadas sinapsis silentes.
 - Las que tienen receptores NMDA y AMPA, reciben impulsos de bajo umbral.
 - Las que tienen receptores NMDA, AMPA y kaínico y reciben impulsos de alto umbral.^{9,12.}

Los receptores AMPA/kaínico facilitan la entrada de Na postsináptico y contribuyen a aumentar el potencial excitador de los estímulos aferentes. Sin embargo, los receptores NMDA facilitan la entrada de Ca y amortiguan la respuesta excitadora. Los inhibidores de las neuronas descendentes (opiáceos y serotonina) actúan en el ámbito postsináptico, aumentan el número de receptores NMDA y bloquean los receptores AMPA/kaínico.^{9,10,11,12.}

Una vez realizada la primera sinapsis, los axones se decusan en la médula espinal y ascienden fundamentalmente por el tracto espinotalámico lateral (los que provienen de la lámina II) o por el tracto espinotalámico anterior (los que provienen de la lámina V).

A medida que ascienden, las fibras espinales realizan conexiones en el tronco del encéfalo, y especialmente, en el núcleo ventral caudal del tálamo, que contiene la tercera neurona de

la vía nociceptiva y responde a estímulos térmicos y mecánicos de intensidad sensorial y dolorosa. Las sinapsis supramedulares liberan glutamato como agente excitador.

Desde los núcleos talámicos parten axones que van a establecer sinapsis en múltiples zonas del córtex (zonas SI y SII, áreas 3a y 24c) y del sistema límbico (córtex anterior del girus cinguli), identificadas mediante estudios de metabolismo neuronal tras estímulos nociceptivos con diferentes técnicas de imagen.^{9,10,11,12.}

NIVEL MEDULAR. AFERENCIAS PRIMARIAS.

Las aferencias primarias utilizan diversos neurotransmisores y neuromoduladores, que en algunas ocasiones, se liberan conjuntamente para la primera sinapsis. Entre los neurotransmisores más conocidos destacan la sustancia P, somatostatina, colecistocinina (CCK), péptido intestinal vasoactivo (VIP), el gen de la calcitonina (CGRP), bombesina, vasopresina, aminoácidos como el glutamato, el N-Metil-D-aspartato, monoaminas (serotonina y noradrenalina), acetilcolina, y el ácido gamma-aminobutírico (GABA).

1. *Sustancia P*. Presente en el cuerpo o soma neuronal de los ganglios raquídeos y del asta posterior de la médula, a nivel de fibras A-d y C. Se libera en el asta posterior como respuesta a estímulos dolorosos, ante una estimulación eléctrica periférica, y ante una estimulación mediante la administración de iones potasio (K⁺). Se considera como transmisor excitador lento o neuromodulador. Potencia el efecto excitador del glutamato.
2. *Aminoácidos*. Ácido cisteico, homocisteico, Nacetilaspartil glutamato, aspartato y glutamato. El glutamato es agonista de todos los receptores para los aminoácidos. Es el responsable de la transmisión nociceptiva rápida.
3. *Calcitonina y CGRP*. La calcitonina es un polipéptido que se encuentra normalmente en el cerebro: en LCR e hipófisis. Su administración espinal produce analgesia. El gen de la calcitonina (CGRP) está implicado en la transmisión del dolor. Es sintetizado en las neuronas de ganglios espinales y es liberada en el asta posterior en la áreas I, II, y V. Aumenta la liberación y el efecto de la sustancia P y del glutamato.
4. *ATP, somatostatina*. El ATP es otro posible neurotransmisor nociceptor rápido. Liberado en el asta posterior tras la estimulación de fibras no miélicas. La somatostatina posee acción inhibitoria de la excitabilidad neuronal. Son moduladores de la sensación dolorosa a nivel espinal.^{9,10,11,12.}

Las fibras aferentes hacen sinapsis en 3 tipos de neuronas :

- Las neuronas con proyección supraespinal (información de centros superiores).
- Las neuronas propioespinales (otro estadio medular) .
- Las interneuronas medulares inhibitorias o excitatorias (mecanismos de control o reflejos espinales).

Tras el proceso de activación de los nociceptores periféricos; es en la médula donde se modulan las respuestas nociceptivas a través de las fibras A -d (delta) y C que terminan a nivel superficial del asta dorsal de la médula.^{9,10,11,12.}

MODULACIÓN EN EL ASTA DORSAL

El asta dorsal de la médula espinal permite el primer nivel de integración en el SNC y su modulación por las interneuronas espinales, dirige la información a través de las vías ascendentes y, finalmente, permite la elaboración de respuestas reflejas, tanto vegetativas como motoras. A este nivel también se ejerce el control eferente a través de las vías descendentes.

Desde el punto de vista neurofisiológico, dos grupos de neuronas son activadas en el asta dorsal por las mismas fibras, por tanto, es necesario precisar que la organización espacial de las neuronas es importante en la codificación de los mensajes y depende también de la intensidad del estímulo para la activación de: las neuronas específicas y las neuronas de rango dinámico o de convergencia.^{9,10,11,12.}

Neuronas específicas

Responden casi únicamente a estímulos nociceptivos, bien ante estímulos térmicos, o bien ante estímulos mecánicos intensos, a través de las fibras aferentes A-d y C, a nivel de las láminas I, II y también en las láminas IV y V de la médula espinal.^{9,10,11,12.}

Neuronas de rango dinámico o de convergencia

Tienen la capacidad de activarse ante estímulos nociceptivos y no nociceptivos a través de las aferencias procedentes de las fibras A-b, A-d y C, a nivel de las láminas V, VI y también I, II y IV de la médula espinal.^{9,10,11,12.}

VÍA ESPINAL A VÍA CENTRAL.

La mayoría de las proyecciones neuronales cruzan la línea media por la comisura gris anterior y van al cuadrante antero-lateral y contralateral, el fascículo ascendente cruzado de Dejerine.

Los axones de las neuronas del asta dorsal forman *las vías ascendentes*:

—*Fascículo espino-talámico*: sale del cuadrante antero-lateral contra-lateral que recoge los estímulos nociceptivos hacia el tálamo.

—*Fascículo-espino reticular*: emerge del cuadrante antero-lateral contra y homolateral; los mensajes nociceptivos se proyectan sobre la formación reticular del tronco cerebral.

—*Fascículo espino-ponto mesencefálico*: proyectan los mensajes en las estructuras del tronco cerebral (la sustancia gris periacueductal en la región dorso-lateral del puente).

—*Fascículo espinosolitario (tracto solitario)*: es otro fascículo importante, participa en las reacciones neurovegetativas por las aferencias vagales que recibe (fascículo espinotalámico de Morin).

—*Los cordones posteriores*: tienen una función importante en el dolor visceral. En la transmisión encefálica se han descrito múltiples sustancias relacionadas con la transmisión del dolor: la sustancia P, la colecistoquinina, el VIP, la dinorfina, la bradisinina, la neurotensina, las catecolaminas y el glutamato.

La administración de noradrenalina a nivel central excita las vías descendentes serotoninérgicas inhibitoras de la transmisión dolorosa en el asta posterior de la médula. La somatostatina es inhibitora de la actividad neuronal en el hipotálamo e hipófisis. Su

administración ventricular produce analgesia. La neurotensina aumenta el umbral doloroso aunque no puede incluirse como un neuromodulador.^{9,10,11,12.}

ESTRUCTURAS SUPRAESPINALES O CENTROS SUPERIORES

Los centros superiores implicados en la nocicepción están formados por: la formación retículo bulbar, la formación retículo mesencefálica, las estructuras talámicas y el córtex cerebral.

La formación reticular bulbar es una zona de control e interacción de diversos sistemas que integran la vigilancia, la respiración, la regulación cardiovascular, la motricidad, la nocicepción.

La formación retículo-mesencefálica es la interfase entre los mecanismos del dolor y los relacionados con la amígdala y el hipotálamo. Está implicada en reacciones emocionales, reacciones comportamentales, reacciones neuroendocrinas: liberación de hormonas de estrés.

Las estructuras talámicas incluyen centro de convergencia de numerosas vías, es una organización compleja. La vía ventro-postero-lateral participa en la transmisión de información y análisis de estímulos en relación con la duración, intensidad y localización. El tálamo proyecta a áreas corticales o elabora reacciones motrices y emociones.

El córtex cerebral. El papel del córtex en el dolor es objeto de controversia, depende de la discriminación. El córtex somestésico es una proyección de neuronas ventro-postero-laterales del tálamo. El córtex cingular e insular pertenecen al sistema límbico y participan en la génesis de las emociones.^{9,10,11,12.}

MODULACIÓN DE LOS MENSAJES NOCICEPTIVOS.

El gran centro modulador es el asta posterior. Como sistemas moduladores encontramos las proyecciones de fibras centrípetas de grueso calibre (periféricas), y las descendentes desde niveles superiores mesencefálicos como es la sustancia gris periacueductal y el bulbo rostral ventromedial (centrales), que proyectándose sobre las neuronas de conducción modifican su actividad.

1. *El GABA y la glicina*: inhiben tanto el efecto excitador de las fibras gruesas Ab como a estas neuronas.

2. *La serotonina*: su disminución o depleción por lesión de los núcleos del sistema nervioso central ricos en esta sustancia, disminuye el umbral doloroso y produce hiperalgesia. Se encuentra en el núcleo magno y reticular del rafe. La estimulación de estos núcleos produce analgesia y liberación de serotonina en el asta posterior de la médula.

3. *Catecolaminas* : producen analgesia dependiente de la actividad de los receptores alfa-2 presinápticos

4. *Péptidos opiodes endógenos (POE)*: los primeros descritos fueron la leucina y la metionina encefalina. Después las beta-endorfinas. Se agrupan en tres familias:

—Proopiomelanocortina, precursor común de la ACTH, MSH; beta-lipotropina y beta-endorfina.

—Proencefalina A: originada de la leucina y metionina encefalinas.

—Proencefalina B que origina la aneendorfina, la dinorfina A, dinorfina B, y leucina-encefalina.^{9,10,11,12.}

Se encuentran en el sistema nervioso central como neuromoduladores. Tienen gran afinidad por los receptores opiodes y al unirse a ellos se produce su acción inhibidora (disminuyen el paso de sodio a través de su membrana). También inhiben la liberación de la sustancia P por fibras A-delta y C en el asta posterior. Los procesos dolorosos estimularán su síntesis a nivel medular.

El dolor sólo aparece tras la modulación de la nocicepción a nivel periférico, medular y supraespinal. Los mecanismos moduladores existentes en todos los sistemas sensoriales tienen un papel de filtro y amplificación. Según la influencia excitatoria (periférica) y la influencia inhibitoria (periférica o supraespinal), se produce un balance entre los influjos. El dolor se produce si hay una ruptura del equilibrio en favor de los mensajes excitatorios (exceso de nocicepción o déficit de control inhibitorio).

Se recuerda que las fibras de diámetro grande tienen efectos inhibitorios y la neurona espinal tiene dos zonas receptoras:

- una zona central excitatoria
- una zona periférica más grande inhibitoria.

Además, la excitación e inhibición pueden interactuar en la organización espacial de la convergencia y organización de mensajes. La existencia de controles inhibitorios permite explicar “el efecto hipo-algésico” desencadenado por los métodos de estimulación eléctrica transcutánea. La aplicación de estímulos repetidos en la piel se acompaña de una reducción progresiva de los umbrales de excitación de los nociceptores. Esta propiedad se conoce fisiológicamente como sensibilización, mientras que su relación clínica se denomina “hiperalgesia primaria” y se manifiesta como un área de hipersensibilidad dolorosa en la vecindad de una herida.

Los estímulos nociceptivos sufren procesos de modulación, tanto a nivel espinal como supraespinal, dentro del asta dorsal de la médula espinal. La modulación intraespinal se realiza básicamente a través de las neuronas de la lámina II de la médula espinal y establecen los contactos sinápticos con las fibras aferentes primarias y posteriormente conectando con las neuronas espino-talámicas específicas.

A nivel supraespinal, las sinapsis tienen lugar en ciertas regiones de tronco encéfalo donde las neuronas son el origen de las vías inhibitorias a nivel de tálamo, hipotálamo y córtex.

Las sinapsis ocurren por los estímulos cerebrales implicados en la liberación de neurotransmisores como la serotonina, noradrenalina y opiodes endógenos, y por la estimulación nociceptiva con fenómenos de contra-estimulación (un dolor puede enmascarar a otro dolor).

La transmisión de mensajes nociceptivos y la sensación dolorosa no son el resultado de un sistema específico unidireccional. Los mensajes son modulados por interacción de diversas estructuras nerviosas como en los fenómenos de dolor se explican por convergencia de aferencias viscerales y musculocutáneas en una misma neurona espinal.^{9,10,11,12.}

2.4 VALORACIÓN DEL DOLOR.

2.4.1 ESCALAS SUBJETIVAS.

En estas es el propio paciente el que nos informa acerca de su dolor.

Escalas unidimensionales

1. Escala verbal simple: dolor ausente, moderado, intenso, intolerable.
2. Escalas numéricas: de 0 a 10.
3. Escala analógica visual.
4. Escala de expresión facial.

La escala numérica verbal: consiste en interrogar al paciente acerca de su dolor Diciéndole que si 0 es “no dolor” y 10 el “máximo dolor imaginable”, nos dé un número con el que relacione su dolor.

En la escala de graduación numérica, el paciente debe optar por un número entre el 0 y el 10 que refleje la intensidad de su dolor; todos los números aparecen encasillados, de manera que lo que deberá hacer es marcar con una “X” la casilla que contiene el número elegido.

La escala analógica visual (VAS) consiste en una línea horizontal o vertical de 10 cm de longitud dispuesta entre dos puntos donde figuran las expresiones “no dolor” y “máximo dolor imaginable” que corresponden a las puntuaciones de 0 y 10, respectivamente; el paciente marcará aquel punto de la línea que mejor refleje el dolor que padece.

Hay una serie de modificaciones de la VAS disponibles para situaciones concretas pero con el mismo fundamento. En la escala de expresión facial, muy usada en la edad pediátrica, se representan una serie de caras con diferentes expresiones que van desde la alegría, modificándose sucesivamente hacia la tristeza hasta llegar al llanto. A cada una de las caras se les asigna un número del 0 al 5, correspondiendo el 0 = no dolor y 5 = máximo dolor imaginable.

Escalas multidimensionales

La más conocida, el cuestionario de McGill, consiste en presentar al paciente una serie de términos o palabras agrupadas que describen las dos dimensiones que integran la experiencia dolorosa (sensorial y emocional); pero además incluye una tercera dimensión, que es la evaluativa. Cada una de estas dimensiones tienen asignado un número que permite obtener una puntuación de acuerdo a las palabras escogidas por el paciente; esta puntuación refleja el modo en que éste califica su propia experiencia dolorosa y, por consiguiente, permite valorar la influencia dolorosa que, sobre esta experiencia, ejercen los factores emocionales y sensoriales que la integran. Este cuestionario es de poca utilidad en la valoración del dolor postoperatorio por la gran complejidad que entraña.

2.4.2 ESCALAS OBJETIVAS.

En esta forma de evaluación del dolor es el propio observador quien va a inferir un valor a la intensidad de dolor que sufre el paciente. Se basa fundamentalmente en la observación

del comportamiento o actitudes que adopta éste; como puede ser la expresión facial, el grado de movilidad, tensión muscular, postura corporal, T.A, FC, etc. No es una escala muy fiable, ya que, como se ha comentado, el dolor es subjetivo y nadie mejor que el propio paciente para valorarlo; por otro lado, se pueden producir importantes sesgos si el observador carece de experiencia en la valoración del dolor, puede tener prejuicios y estereotipos sobre lo que debe de doler según el caso o carece de criterios bien definidos para valorar el dolor.^{8,13,14.}

2.5 MANEJO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR.

2.5.1 AINES.

Los AINES ejercen sus efectos terapéuticos antiinflamatorios y analgésicos, así como sus efectos indeseables a través de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa que convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas, la inhibición de alguna de estas que ejercen funciones fisiológicas imprescindibles para la integridad de la mucosa gástrica y homeostasis de los fluidos y electrolitos, y pueden ocasionar efectos deletéreos. En adición de sus efectos periféricos, los AINES ejercen una acción central en el cerebro o en la médula espinal, se demostró la presencia de isoenzimas llamadas COX desde hace más de 30 años.^{15,16,17,18,19,20.}

El mecanismo de acción común es la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) que convierte el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos los cuales se transforman en prostaglandinas D, E, F, prostaciclina y tromboxanos. Las COX-1 se expresan constitutivamente en el cuerpo y solo pobremente reguladas en algunas células responsables de hormonas de factor de crecimiento. Desarrollan un rol esencial en procesos homeostáticos como agregación plaquetaria, protección gástrica y función renal. En contraste, la COX-2 se expresa predominantemente en células inflamatorias y está relacionada con la síntesis de prostaglandinas que media los procesos patológicos como dolor, inflamación, angiogénesis, fiebre y carcinogénesis. La expresión de la COX-2 puede facilitar algunos procesos oncogénicos incluyendo invasión tumoral, angiogénesis y metástasis. Así mismo, la COX-2 también se ha detectado en cerebro, testículos, riñón y traquea. Ambas COXs se expresan constitutivamente en la raíz dorsal ganglionar y espinal dorsal y en la materia gris ventral. En el cordón espinal, la COX2 está presente en neuronas de toda la lámina, especialmente en láminas superficiales.^{15,16,21,22,23}

La inactivación de estas enzimas bloquea la sensibilización y activación de las fibras nerviosas periféricas, disminuyendo el número de impulsos hacia el sistema nervioso central. También intervienen en la inhibición de la migración de los neutrófilos y la respuesta linfocítica. A nivel central su acción no está completamente establecida y da origen al efecto antipirético. Su perfil de efectos secundarios incluye intolerancia gástrica, insuficiencia renal y efecto antiplaquetario con el incremento de riesgo de sangrado, además tienen dosis techo.^{15,16,21,22}

Se absorben rápidamente por vía oral en un 80%, y se metabolizan en el hígado. Su unión a proteínas plasmáticas es del 90%. Sus metabolitos inactivos son eliminados en la orina.

Ventajas:

- Disminuye los requerimientos de opioides.
- Disminuye la sensibilización de los nociceptores.
- Atenúa la respuesta del dolor inflamatorio.
- Prevención de la sensibilización central.^{15,16,17,18,19,20,24}

Interacciones farmacológicas:

- El uso simultáneo con otros AINEs puede potenciar el riesgo de lesiones gastrointestinales.
- Puede observarse una disminución de la efectividad de los diuréticos y antihipertensivos; principalmente de furosemide y tiazidas, así como de los IECAS.
- Pueden alterar los niveles plasmáticos de otros fármacos como el metotrexate, litio, digoxina, IECAS, aspirina, furosemida, trianterene, sulfamidas hipoglicemiantes, pudiendo requerirse el ajuste de dosis de dichos fármacos.
- Algunos AINEs pueden potenciar la acción de los anticoagulantes orales, heparina y antiagregantes plaquetarios incrementando el riesgo de hemorragia.^{15,16,17,18,19,20,24}

Contraindicaciones.

- Hipersensibilidad al fármaco o historia de reacciones adversas.
- Úlcera péptica, especialmente con historia de complicación.
- Estados de hipoperfusión renal.
- Daño hepático.^{15,16,17,18,19,20,24}

Precauciones.

- Utilizar con precaución en pacientes asmáticos y rinitis alérgica.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes que presenten historia de enfermedades gastrointestinales, insuficiencia renal y hepática, asma bronquial, depresión, Parkinson, Lupus eritematoso diseminado, o problemas de coagulación.
- También se indicaran con precaución en enfermos con insuficiencia cardiaca, hipertensión y otras situaciones que predisponen a la retención de líquidos.^{15,16,17,18,19,20,24}

Reacciones adversas:

Gastrointestinales

Hasta un 60% de los pacientes que consumen AINES por tiempo prolongado tienen un daño gastroduodenal silente, con erosiones de la mucosas, úlceras y hemorragia. El riesgo absoluto de efectos graves es de unos 2 casos por cada 10.000 pacientes-meses de administración.

Los AINES se asocian a una quintuplicación en la incidencia de úlcera gástrica y triplicación de las complicaciones de ésta; probablemente no aumentan la incidencia de úlcera duodenal, pero sí las complicaciones de ésta. La complicación mayor más frecuente es la hemorragia, especialmente en ancianos. Con menor frecuencia se asocian también a úlceraciones del intestino delgado y del colon y al desarrollo de anillos membranosos y estenosantes. A excepción del paracetamol, todos los AINES aumentan el riesgo de estos efectos adversos en la población general. Hay muy poca evidencia que sostenga la relativa seguridad de un AINE en relación a otros, aunque este punto semantiene en controversia. La administración aguda (32 horas a 7 días) también se asocia con erosiones de la mucosa, pero las complicaciones clínicamente significativas son muy raras.

Los mecanismos del daño de la mucosa gastroduodenal son complejos y no totalmente esclarecidos. Hay un efecto local, pero más importante es el efecto sistémico de inhibición de la síntesis de prostaglandinas, lo que disminuye la secreción de mucus, lo hacemos viscoso y menos resistente al ácido, disminuye la secreción de bicarbonato, la velocidad de proliferación de la mucosa y el flujo sanguíneo a ésta.

La edad avanzada, la historia de úlcera péptica y el uso concomitante de corticoides o drogas anticoagulantes, son claramente factores de riesgo de complicaciones gastroduodenales. El papel del consumo de tabaco y alcohol y de la infección de la mucosa gástrica con *Helicobacter pylori* no ha sido aún bien establecido.

Como profilaxis del daño gástrico se ha usado antiácidos, sucralfato, bloqueadores H₂, omeprazole y misoprostol. A excepción de este último, un análogo de la prostaglandina E₁, no existe evidencia que disminuyan el riesgo gastrointestinal asociado a los AINES. Se recomienda administrar misoprostol a los pacientes de alto riesgo que no pueden suspender el uso del AINE; aquéllos que no pueden recibir misoprostol por su costo o intolerancia (diarrea principalmente) deberían recibir algún tratamiento alternativo a pesar de su eficacia no probada.^{15,16,24,26.}

Renales

Los AINES, a través del bloqueo de la síntesis de prostaglandinas, pueden disminuir el flujo renal y la filtración glomerular, y producir retención de sodio, agua y potasio. Las prostaglandinas parecieran no jugar un papel importante en el funcionamiento basal normal, pero el riñón aumenta la producción de prostaglandinas como un mecanismo protector en condiciones de hipoperfusión renal. En estas circunstancias, los AINES pueden tener mayores efectos adversos sobre la función renal.

La retención de sodio y agua, con edema clínicamente detectable, es relativamente frecuente y reversible al suspender la droga. La hipercalcemia es una complicación inusual; es más probable en pacientes con daño renal previo, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, mieloma múltiple, suplementación de potasio, diuréticos retenedores de potasio o inhibidores de la enzima convertidora.

La complicación más importante es la insuficiencia renal aguda. El deterioro agudo de la función renal ocurre en el 0,5-1% de los pacientes que consumen AINES en forma crónica. Habitualmente es de intensidad moderada y es reversible después de dos a siete días de suspendido el AINES. La continuación de la administración puede deteriorar progresivamente la función renal hasta el punto de requerir diálisis. Aun a este nivel, el riñón se recupera al cabo de días o semanas de suspendida la droga. Todos los AINES pueden producir una falla renal aguda, exceptuando el paracetamol, que sólo disminuye la filtración glomerular en dosis superiores a las terapéuticas. Otras alteraciones renales asociadas a AINES son la nefritis intersticial y la necrosis papilar. Esta es extremadamente rara, pero ha sido observada con ibuprofeno, fenilbutazona, fenoprofeno y ácido mefenámico.^{15,16,24,26.}

Hematológicos

Los AINES prolongan el tiempo de sangría al bloquear la síntesis de tromboxano A₂. El efecto se revierte al desaparecer el AINE de la circulación. Sin embargo, el de la aspirina es irreversible por lo que altera la función de la plaqueta por el tiempo que ésta circule (aproximadamente 9 días, aunque el tiempo de sangría se normaliza a las 72 horas de suspendida la droga); con dosis superiores a 1g el tiempo de sangría tiende a normalizarse, ya que a estas dosis se bloquea también la síntesis de prostaciclina, un potente anti agregación plaquetaria. La agranulocitosis y la anemia aplásica son efectos adversos infrecuentes que se han asociado al uso de fenilbutazona, oxifenbutazona e indometacina.^{15,16,24,26.}

Hepáticos

Aunque casi todos los AINES se han asociado a daño hepatocelular, las dos drogas que más comúnmente se relacionan a toxicidad independiente son la aspirina y el paracetamol. En el caso de la aspirina, la mayoría de los casos corresponde a un daño agudo asintomático, reversible. El antecedente de enfermedad hepática puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad. Los salicilatos, además, parecen ser un factor importante en la patogenia del síndrome de Reye. Una sobredosis de paracetamol puede causar daño hepático fatal. La dosis diaria máxima en adultos no debe sobrepasar los 4 g, pero 2 g pueden ser tóxicos en alcohólicos crónicos. Otros AINES que se han asociado a daño hepático grave son indometacina, sulindaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno y piroxicam. Dado que muchos de los AINES son potencialmente hepatotóxicos, es importante monitorizar la función hepática durante su uso, con transaminasas plasmáticas en las primeras 8 semanas de iniciada una terapia crónica.^{15,16,24,26.}

Hipersensibilidad

Algunos individuos muestran intolerancia a la aspirina y otros AINES. El cuadro puede presentarse como una rinitis vasomotora, edema angioneurótico, urticaria generalizada, asma bronquial, edema laríngeo, hipotensión o choque. Ha sido descrito principalmente en personas de edad media o ancianos con historia de asma, pólipos nasales o urticaria crónica. A pesar de su semejanza con la anafilaxia, el cuadro parece no ser de origen inmunológico.

Puede haber reacción cruzada entre los diferentes AINES, a pesar de su diversidad química.^{15,16,24,26.}

Sistema nervioso central

Los salicilatos en altas dosis pueden producir tinnitus y pérdida de la audición y, en los ancianos, confusión y complicaciones neuropsiquiátricas. La indometacina se asocia a cefalea y vértigo en forma dosis dependiente y, en los ancianos, a depresión, pérdida de memoria y confusión.^{15,16,24,26.}

Embarazo

Los AINES pueden prolongar el embarazo. La administración prolongada de AINES durante el tercer trimestre podría cerrar el ductus arteriosus in utero e inducir hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. Se debe evitar el uso de ácido acetilsalicílico en nodrizas por paso al recién nacido a través de la leche materna y riesgo de síndrome de Reye.^{15,16,24,26.}

2.5.1.1. Metamizol.

Pertenece al grupo de derivados de las pirazolonas, tiene presentaciones orales y parenterales. Tiene efecto analgésico antipirético con poco poder antiinflamatorio. Su efecto colateral más temido es la agranulocitosis, la cual es independiente de la dosis y de la duración del tratamiento; así como su potencial de causar discrasias sanguíneas graves.^{16,27.}

Mecanismo de Acción.

Aparte de la inhibición de las prostaglandinas, existen mecanismos adicionales. Se ha descrito que el metamizol también activa la vía óxido nítrico-GMP cíclico canales de potasio a nivel periférico. La apertura de los canales de potasio lleva a una hiperpolarización de la neurona primaria o nociceptor, que provoca su desensibilización. Es decir que un estímulo que normalmente activaría al nociceptor no es capaz de hacerlo en presencia de metamizol y esto resulta en un efecto analgésico.^{16,27.}

Así mismo, existe evidencia de que la activación de la vía óxido nítrico-GMP cíclico canales de potasio también interviene en la relajación del músculo liso, lo que podría explicar el efecto antiespasmódico que se observa con el metamizol. Se tiene entonces que el metamizol produce analgesia a nivel periférico por dos mecanismos diferentes: la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y la activación de la vía óxido nítrico-GMP

cíclico-canales de potasio. Además, existe evidencia de que el metamizol actúa a nivel del sistema nervioso central, tanto por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, como por la activación de fibras inhibitorias descendentes y de sistemas opioidérgicos. Estos mecanismos producen analgesia independientemente de su acción antiinflamatoria. Para el efecto antipirético, la inhibición de la síntesis de PGs a nivel central es el principal mecanismo de acción del metamizol. Por otro lado, se ha observado que el efecto antiinflamatorio del metamizol no es significativo a las dosis usadas en humanos.^{16,27.}

Dosis.

Vía oral (adultos)	500mg-2 g cada 6-8horas
Vía IV, IM	2 gr cada 6-8 horas(infusión lenta)
Niños	15-30 mg/kg/6-8 horas

A dosis de 2 gramos tiene un NNT de 2.5.

Farmacodinamia.

Como todos los AINES inhibe la síntesis de prostaglandinas aunque lo hace de forma poco potente. Poco o nulo efecto antiinflamatorio. Acción analgésica por mecanismos no sólo periféricos sino a nivel medular y SNC.^{16,27.}

Farmacocinética.

- Absorción: Relativamente rápida por vía oral alcanzando el pico a los 60 minutos y a los 30 minutos si la administración es IM
- Distribución: Baja unión a proteínas plasmáticas. Siendo el volumen de distribución de 0.2l/kg^{16,27.}
- Pico plasmático: Entre los 60-120 minutos no hay diferencias tras la administración oral, IV o IM
- Metabolismo: Hepático.
- Vida media: 6-8 horas.
- Eliminación: renal.^{16,27.}

Contraindicaciones.

- Alergia a las pirazolonas.
- Historial de agranulocitosis.
- Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.^{16,27.}

Efectos Secundarios.

- Su efecto secundario más temido es a nivel hematológico puede ocasionar agranulocitosis, anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia.^{16,27.}

Eficacia y seguridad.

La eficacia analgésica y antipirética del metamizol se encuentra muy bien documentada por numerosos estudios y por la experiencia en millones de pacientes, niños y adultos, alrededor de todo el mundo. El metamizol inhibe la síntesis de prostaglandinas preferentemente a nivel central, lo que explica por qué se logra un efecto antipirético sin provocar daño gastrointestinal. Por otro lado, el metamizol produce analgesia por múltiples mecanismos de acción. Por lo tanto, controla el dolor adecuadamente con un menor grado de inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel periférico que otros AINEs y, por ende, produciendo menos daño gastrointestinal. Se ha observado que el uso del metamizol por la vía intravenosa puede producir un descenso abrupto de la presión arterial. Este descenso puede ser explicado porque la activación de la vía óxido nítrico-GMP cíclicos de potasio produce vasodilatación. Debe recordarse que la presión arterial está regulada por una serie de procesos fisiológicos de tipo homeostático, y que estos procesos requieren de cierto tiempo para activarse. Por lo tanto, un bolo intravenoso de metamizol puede ocasionar una caída brusca de la presión. Sin embargo, si el metamizol se administra diluido y lentamente, se dará el tiempo necesario para la activación de los procesos homeostáticos y se evitará esta reacción adversa.^{16,27.}

La mayor preocupación con el uso de metamizol son algunos reportes en la literatura médica sobre casos de agranulocitosis y otras discrasias sanguíneas asociados con el uso de este medicamento. Se ha demostrado que el metamizol y su metabolito activo MAA, al igual que la aspirina y el diclofenaco, no afectan el proceso de diferenciación de los granulocitos ni inducen apoptosis de los granulocitos ya diferenciados. Estos resultados sugieren que la agranulocitosis no es debida a un efecto tóxico del metamizol o de sus metabolitos, sino que tiene un origen inmunoalérgico.^{16,27.}

2.5.1.2. Ketorolaco.

El ketorolaco pertenece al grupo de los ácidos arilpropiónicos, aunque con núcleo pirrolizínico, Comparado con aspirina, los efectos adversos gastrointestinales aparecen más precozmente y son más frecuentes, por lo que no se recomienda el tratamiento durante más de 5 días.^{16,17.}

Mecanismo de acción.

Inhibe la vía de la ciclooxigenasa, con inhibición de la síntesis periférica de prostaglandinas reduciendo el dolor y la inflamación. El efecto analgésico es básicamente periférico, no alterando el umbral doloroso. Su acción antitérmica la ejerce por inhibición de las prostaglandinas que median los efectos de los pirógenos endógenos a nivel hipotalámico. Efecto analgésico 300 veces más potente que la aspirina. 30 mg tienen un efecto analgésico similar a 10 mg de morfina. Induce disminución de la citoprotección de la mucosa gástrica,

disminución del flujo sanguíneo renal e inhibición de la agregación plaquetaria. Puede presentar discreta actividad anticolinérgica y alfa-bloqueante.^{16,17.}

Dosis.

A dosis de 10mg VO tiene un NNT de 2.6 (IC 95% 2.3-3.1) y a dosis de 30mg IM tiene un NNT de 3.4 (IC 95% 2.5-4.9)

Aunque la dosis del ketorolaco se ha propuesto en 60 mg de carga seguidos de 30 mg cada 6 h vía intravenosa, una revisión de la literatura sugiere que probablemente 15 mg cada 6 h es una dosis adecuada sobre la que cantidades mayores ofrecen escasas ventajas. En los ancianos y en la insuficiencia renal, dosis más altas se asocian con una considerable morbilidad gástrica y renal. La dosis pediátrica (en niños de más de 5 años) se basa en una dosis de carga de 0,9 mg/kg. Puede administrarse con seguridad por vía i.m. o i.v. Dado que elimina por vía renal (95%) y, como con otros AINEs, su farmacocinética en el fallo renal está poco clara.^{16,17,28,29.}

Farmacodinamia

- Inhibición reversible de la síntesis de prostaglandinas.
- Puede considerarse un analgésico de acción periférica.
- La potencia analgésica de 30 mg IM de ketorolaco equivale a 9 mg de morfina.
- La potencia analgésica de 10-20 mg de ketorolaco VO equivale a 650 mg de aspirina o a 600 mg de paracetamol más 30 mg de codeína.
- Comparado con aspirina, los efectos adversos gastrointestinales aparecen más precozmente y son más frecuentes, por lo que no se recomienda el tratamiento durante más de 5 días.^{16,17,28,29.}

Farmacocinética.

- Absorción: Biodisponibilidad oral del 90% e intramuscular del 100%. Los alimentos retrasan la absorción digestiva, pero no modifican la cantidad total absorbida.
- Distribución: Difunde poco a través de las membranas hematoencefálica y mamaria. Difunde fácilmente la barrera placentaria. Unión a proteínas plasmáticas superior al 99%.
- Pico plasmático: La acción analgésica aparece al cabo de 10 min en la administración IM y o de 30-60 min por vía oral, alcanzando el efecto máximo al cabo de 1.2-3 h y 1.5-4 h respectivamente. La acción analgésica se mantiene durante 6-8 horas.
- Metabolismo: El 40% es metabolizado en el hígado, dando metabolitos prácticamente inactivos.
- Vida media: Tiempo de vida $\frac{1}{2}$ de 4-6 horas (hasta 9 horas en ancianos y 16 horas en la insuficiencia renal)
- Eliminación: El 93% se elimina en orina (55% de forma inalterada).^{16,17.}

Efectos secundarios.

- Sus efectos colaterales principales son alteraciones en la coagulación (con el incremento de hemorragias perioperatorias), irritación gástrica principalmente en pacientes obesos, así como falla renal.
- Entre un 25 y un 40% de los pacientes experimentan algún efecto adverso.^{16,17.}

Dentro de sus interacciones más importantes incrementa el riesgo de sangrado administrado concomitantemente con otros AINE, heparina, anticoagulantes orales y alcohol; disminuye los efectos antihipertensivos; antagoniza los efectos natriuréticos mediados por las prostaglandinas de los diuréticos de asa; puede aumentar la toxicidad de la buprenorfina con mayor riesgo de depresión respiratoria; debe de realizarse especial seguimiento en pacientes hipertensos, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal leve, insuficiencia hepática y asma crónico.^{16,17,28,29.}

Esta contraindicado en pacientes con insuficiencia renal avanzada o con historia de ulcera gastroduodenal o de sangrado digestivo, pacientes con sospecha o evidencia de sangrado cerebral, diátesis hemorrágica o hemostasia incompleta o con alto riesgo de sangrado; hipersensibilidad previa demostrada al ketorolaco o con un síndrome de poliposis nasal, angioedema o hiperreactividad bronquial a la aspirina u otros AINE.^{16,17,28,29.}

Se ha demostrado en estudios que permitir disminuir las dosis de opiáceos, dependiendo del tipo de cirugía se disminuyen los requerimientos de opioides hasta un 36% (rango 0-73%), sin embargo no se ha demostrado que disminuya los efectos colaterales de los opioides.^{16,17,28,29.}

2.5.1.3. Clonixinato de lisina.

Es un analgésico no narcótico con características farmacológicas que lo distinguen por su potencia, eficacia y rapidez de acción, así como por su buena tolerancia y amplio margen de seguridad. Pertenece al grupo de antiinflamatorios ácidos.^{16,17.}

Está indicado como analgésico y antiinflamatorio en padecimientos en los cuales estén involucrados el dolor somático y visceral.

Dosis.

- Vía de administración: oral. Se recomienda una dosis de 125 a 250 mg una o dos tabletas cada 6 - 8 horas.
- Vía intravenosa:
- Vía intramuscular.

Farmacocinetica y farmacodinamia.

Administrado por vía oral, sea en dosis única o múltiple, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal alcanzando concentraciones séricas máximas una hora después de su administración. se distribuye ampliamente en todos los tejidos. no interfiere con la coagulación a nivel plaquetario.

Se metaboliza a nivel hepático y se elimina por la orina. en la rata a dosis de 40 mg/kg vía oral, la concentración máxima fue de 131.3 mcg/ml a los 15 minutos. su vida media de eliminación es de aproximadamente 1.38 horas, eliminándose principalmente por orina.

Su mecanismo de acción es similar al de otros antiinflamatorios no esteroides, inhibe la biosíntesis de las prostaglandinas, que se consideran actualmente como las principales responsables del proceso inflamatorio, así como en los mecanismos involucrados en la producción del dolor y la fiebre.

En lo referente al dolor, existen evidencias experimentales que indican que las prostaglandinas sensibilizan a nivel periférico a los receptores al dolor, potenciando la acción de las quininas, histamina y otros agentes que intervienen en su producción. las prostaglandinas se sintetizan en los tejidos lesionados y actúan localmente, siendo en general, destruidas en esos mismos sitios. Algunas de ellas pasan a la circulación sistémica y se inactivan en el pulmón. las prostaglandinas son sintetizadas en el organismo por un sistema enzimático, denominado "prostaglandina-sintetasa". el clonixinato de lisina actúa bloqueando a la prostaglandina sintetasa, a nivel microsomal. al inhibir a esta enzima, no se sintetizan la pge, la pge2 ni la pgf2 y esto conlleva a la disminución de la bradiquinina. de esta manera, en forma indirecta, se impide la sensibilización de los receptores dolorosos periféricos por medio de la bradiquinina y la eliminación del dolor.^{16,17,28.}

2.5.2. INHIBIDORES DE LA COX2.

Al igual que los COX1 se utilizan para el tratamiento del dolor leve a moderado, ambos en el tratamiento del dolor postoperatorio son llamados ahorradores de opioides.

Se debe de enfatizar que la eficacia de estos fármacos es similar al resto de los AINES; sin embargo en relación a las ventajas que ofrecen en relación a efectos colaterales son de gran utilidad para combinar con opioides en el postoperatorio mediato para el control del dolor. Es por el distinto modelo de expresión que se tiene la teoría que la COX1 son en gran parte responsables de las funciones fisiológicas, mientras que las prostaglandinas derivadas de la COX2 median procesos inflamatorios patológicos, incluyendo el dolor. Sin embargo estudios han mostrado que ratones que carecen de la enzima COX1 tienen sólo 1 a 3% de prostaglandinas en la mucosa gástrica y no desarrollan lesiones gastrointestinales. Por ello puede ser simplista ver la eficacia y seguridad de los AINES en términos de sus efectos sobre la síntesis de las prostaglandinas. Los factores farmacocinéticos pueden también ser importantes así como la relación con otros mediadores como el óxido nítrico.^{30,31.}

- Efectos hematológicos. La agregación plaquetaria y la hemostasia depende de la habilidad de las plaquetas de generar tromboxano A2 de las prostaglandinas H2. Debido a que las plaquetas no expresan COX2, toda la síntesis de tromboxano A2 en

las plaquetas es mediado por la COX1; con la inhibición de la COX1, los AINES convencionales alteran la habilidad de la agregación plaquetaria, los COX2 no tienen efecto sobre la función plaquetaria a dosis terapéuticas. El ketorolaco disminuye significativamente los niveles del tromboxano B2 comparado con parecoxib o con placebo.

- **Efectos Gastrointestinales.** Es uno de los efectos adversos más comúnmente relacionados a los AINES en países industrializados. Se estima que más de 100,000 pacientes son hospitalizados y 16,500 mueren cada año en EUA. Las úlceras sintomáticas y las complicaciones de las mismas y su asociación con los AINES ocurre aproximadamente en el 1% de los pacientes tratados 3 a 6 meses y en 2-4% en los pacientes tratados en un año. Está demostrado que esto ocurre en pacientes con bajo o ningún factor de riesgo y en 80% no hay síntomas. Debido a que las prostaglandinas se relacionan en el mantenimiento de la integridad de la mucosa GI y sólo la COX1 está presente en ésta, la toxicidad GI de los AINES es el resultado de la inhibición de la actividad de la COX1, de esta manera, los coxibs han mostrado que causan menor efectos deletéreos sobre la mucosa. Estudios recientes sugieren que con poco tiempo de uso de AINES no selectivos se asocia con una alta incidencia de úlceras gastrointestinales comparadas con placebo y COX2.
- **Efectos cardiorrenales.** Las prostaglandinas juegan un importante papel en la función renal regulando el flujo sanguíneo, filtración glomerular, natriuresis y secreción de hormona antidiurética. Es bien conocido que los AINES causan hipertensión, edema y nefrotoxicidad en paciente con riesgo. Los efectos renales y cardiovasculares de los coxibs son similares a los AINES. Los metabolitos de la COX2 han sido implicados en el mantenimiento de flujo renal, liberación de la renina y la regulación de la excreción del sodio. La inhibición de la COX2 puede disminuir transitoriamente la excreción de sodio urinario de algunos sujetos y producir un aumento moderado de la presión arterial. Además, en condiciones de depleción de volumen intravascular o hipoperfusión renal y la interferencia con la actividad de la COX2 puede tener efectos deletéreos en el mantenimiento del flujo renal de la sangre y del índice de filtración glomerular.

Así mismo, el tratamiento a largo plazo de los COX2 en modelos experimentales con daño en la hemodinamia renal y progresiva insuficiencia renal (masa renal disminuida, diabetes mal controlada) condiciona al daño renal funcional y estructural. Un mecanismo posible para el riesgo cardiovascular se asoció en los COX2 con la alteración en el equilibrio de la prostaciclina I2 y tromboxano A2. La prostaciclina I2 se ha demostrado ser el principal producto de la cicloxigenasa en el endotelio, inhibiendo la agregación plaquetaria, causando vasodilatación y previniendo la proliferación de las células lisas vasculares del músculo in Vitro. Estos efectos se contraponen al de tromboxano A2 que causa agregación plaquetaria, vasoconstricción y proliferación vascular. Mientras que los AINES inhiben a ambos, el COX2 no afectan al tromboxano A2 por lo que la enzima COX2 es una proteína cardioprotectora y por tanto los COX2 se asocian a riesgo cardiovascular. Es por ello que todos los coxibs,

dependiendo de la dosis y farmacocinética del producto, producen un incremento de la presión arterial y retención hídrica. Su uso en pacientes con patología cardiovascular necesita de constante vigilancia y precaución. En líneas generales todos los inhibidores específicos de COX2 deben ser utilizados con mucha cautela en caso de ser necesarios en aquellos pacientes con alteración de la función renal y trastornos cardiovasculares (IC, hipertensión arterial).

- Efectos hepáticos. Pueden ocurrir elevaciones hasta en el 15% en las pruebas de funcionamiento hepáticos y elevaciones de aproximadamente 1% de transaminasas aproximadamente 3 veces más de lo normal reportadas con la ingesta de AINES. Estas anomalías pueden progresar si se continúa la terapia con los COX2 o puede ser sólo transitoria. Se han reportado casos raros de reacciones hepáticas severas incluyendo ictericia y hepatitis fulminante, necrosis hepática y falla hepática con los AINES.^{30,31.}

Tiene interacciones con los IECAS, disminuyendo el efecto antihipertensivo; disminuye el efecto natriurético de furosemide y tiazidas; fluconazol incrementa los niveles plasmáticos de celecoxib y valdecoxib; combinación de inhibidores COX2 y aspirina tiene menor riesgo de efectos GI que con AINES y aspirina; incrementan los niveles séricos de warfarina; incrementan los niveles de litio con celecoxib y valdecoxib

Esta contraindicado en conocida hipersensibilidad al medicamento; triada de la aspirina: asma, urticaria, reacción alérgica con la aspirina u otro AINE; celecoxib y valdecoxib no se debe de administrar a pacientes con alergia a sulfonamidas.^{30,31.}

Seguridad y confiabilidad.

Todos los inhibidores específicos de los COX2 son bien tolerados cuando se usan para el manejo del dolor agudo postoperatorio. En estudios postoperatorios el evento adverso más comúnmente reportado por los pacientes fue cefalea, mareo y fiebre. La incidencia de estos efectos adversos fue comparable con pacientes en quienes se administraba placebo. Debido a que estos medicamentos no inhiben la isoforma de COX1 a concentraciones terapéuticas, el riesgo de efectos adversos como disfunción plaquetaria y sobre el sistema gastrointestinal se disminuye, sin embargo los efectos cardiorrenales de estos medicamentos continúan en controversia.^{30,31.}

2.5.3 OPIOIDES.

Los opioides constituyen la piedra angular para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, especialmente para aquellos procedimientos que causan dolor moderado a severo. En la escalera analgésica ocupan el segundo y el tercer peldaño, de acuerdo a su potencia analgésica.

En el segundo peldaño de la escalera analgésica están los opioides débiles, los cuales se utilizan para el tratamiento del dolor moderado. Este grupo está representado por medicamentos como: codeína, dextropropoxifeno, tramadol, nalbufina, butorfanol y buprenorfina. Estos fármacos tienen efecto techo, también pueden producir efecto flash,

que se traduce como una sensación agradable de bienestar, que puede conducir a la administración del medicamento para fines no analgésicos.

Los opioides en general pueden administrarse por diferentes vías, sin embargo en el tratamiento del dolor postoperatorio es frecuente su uso endovenoso e intramuscular.^{32,33,34.}

2.5.3.1. TRAMADOL.

Es un analgésico central relacionado estructuralmente a la codeína y a la morfina, consiste en dos enantiómeros que contribuyen a la analgesia por dos mecanismos, (+)-tramadol y su metabolito (+)-O-desmetil-tramadol (M1) es agonista del receptor opioide, (+)-tramadol inhibe la recaptación de serotonina y (-)-tramadol inhibe la recaptación de norepinefrina, lo que da origen a los efectos inhibitorios sobre la transmisión del dolor en la médula espinal. Las acciones sinérgicas de los dos enantiómeros mejoran la eficacia de la analgesia y tolerabilidad.^{32,35.}

Tiene una baja incidencia de efectos adversos, particularmente depresión respiratoria, estreñimiento y potencial abuso de la misma. Puede ser útil especialmente en pacientes con un pobre función cardiopulmonar, después de una cirugía de tórax o abdomen superior y cuando analgesias de no opioides estén contraindicadas. Parece producir menos estreñimiento y dependencia que otras opioides potentes.^{35.}

Se absorbe rápidamente y casi totalmente después de la inyección intramuscular. Se alcanza una Cmax de 166µg/L después 0.75 horas de la inyección intramuscular de 50mg. La administración intramuscular y la infusión intravenosas en 30 minutos son bioequivalentes respecto al grado de biodisponibilidad sistémica. Los valores de Cmax de 355-369 µg/L se alcanzan 0.9 y 1.1 horas después de inyecciones intramusculares de 100mg.

- Efectos analgésicos: En un análisis de 18 estudios dosis-única en dolor postquirúrgico (1859 pacientes), 50 mg de tramadol demostró analgesia eficaz similar a 60mg de codeína, y 100mg era dosis óptima para el dolor agudo. El ondansetron disminuye los efectos analgésicos del tramadol para el dolor postoperatorio.
- Efectos ventilatorios: A dosis recomendada no da clínicamente relevante depresión respiratoria. En voluntarios sanos reduce la sensibilidad al CO2 pero no deprime la respuesta ventilatoria hipóxica.
- Efectos gastrointestinales: En contraste con otros agonistas, tiene solo un efecto de menor importancia en el tránsito gastrointestinal, sobre el tránsito colónico, pero ningún efecto sobre el tránsito superior o sobre el tono del músculo liso del intestino.
- Efectos sobre el sistema inmune. Altera la función del linfocito T en dosis analgésicas, pero no modificó la actividad de las células natural killer que media la citotoxicidad mediata contra las células tumorales y son importante en defensa contra la infección viral. Otro estudio demostró las características inmunoestimuladoras del tramadol, en contraste con la morfina, muestra actividad

creciente de las células natural killer y aumenta su actividad. Después de cirugía en pacientes oncológicos, en contraste con la morfina, con dosis analgésicas del tramadol se ha visto que la cuenta de linfocitos T regresan a los niveles basales previos a la cirugía.³⁵

Es particularmente útil en pacientes con pobre función cardiopulmonar incluyendo ancianos, obesos, fumadores y después de cirugía de tórax o de abdomen superior, en situaciones con un riesgo incrementado de depresión respiratoria incluyendo dolor obstétrico en labor, cirugía pediátrica, cirugía ambulatoria y en salas generales sin supervisión estrecha y en pacientes con inmunidad comprometida o cáncer.

El tramadol es un opiáceo menor con un amplio margen de seguridad. Puede administrarse asociado a AINEs, pero no es adecuado asociarlo a opiáceos mayores.

Tiene interacciones medicamentosas, la carbamazepina disminuye el efecto del tramadol; potencia el efecto de la warfarina; potencia el efecto de la sertralina.³⁵

Dolor Postoperatorio

Administración Intramuscular

Varios estudios recientes han confirmado que la administración intramuscular repetida del tramadol puede proveer de analgesia postoperatorio eficaz y bien tolerada comparable a la obtenida por la morfina, pentazocina y el ketorolaco. La administración intramuscular de 100mg de tramadol podría mejorar la supresión inmune postoperatoria. Sin embargo, 75mg IM se asocian a sedación, a náusea y a vómitos.

Administración Intravenosa

El tramadol intravenoso reduce no sólo el dolor postoperatorio, sino también el temblor postoperatorio. Varios estudios controlados doble-ciego demuestran que el tramadol intravenoso 0.7-2.5 mg/kg puede prevenir la severidad del temblor postanestésico de manera dosis dependente. El tramadol no se recomienda como agente único para la analgesia intraoperatoria.

Administración Oral

Un meta-análisis de datos publicados e inéditos ha demostrado la eficacia analgésica de tramadol oral. En dolor postquirúrgico, el tramadol vía oral 50, 100 y 150mg tenía un NNT (número necesitado para tratar) de 7.1, 4.8 y 2.4, respectivamente, comparado con el de aspirina 650mg más la codeína 60mg (3.6) y paracetamol 650mg más el propoxifeno 100mg (4.0). La eficacia analgésica del tramadol dosis única oral se puede aumentar en la combinación con un analgésico no opioide. El tramadol vía oral es conveniente en los pacientes que experimentan cirugía ambulatoria, porque la carencia del efecto sedante respiratorio permite su uso después de egresar del hospital.³⁵

Dosis.

- Oral: 50-100 mg/6 hr; retard: 50-100 mg/12 hr hasta 200 mg/12hr; liberación prolongada: 150-400 mg/día una sólo dosis

- Parenteral: 1 mg/kg peso/6 hr. Si iv. Administrar lentamente. Se puede pautar en el dolor moderado con una dosis de carga de 1,3 mg/kg seguido de una infusión de 0,3 mg/kg/h.

Farmacocinética.

- Absorción: Biodisponibilidad oral 70%
- Distribución: Unión proteínas plasmáticas 20%
- Pico plasmático: 2-3 hr oral
- Metabolismo: hepático.
- Vida media: 6 horas.
- Rango terapéutico. 400mg/día.

Interacciones.

- Carbamazepina disminuye efecto del tramadol.
- Potencia el efecto de la warfarina..
- Potencia el efecto de la sertralina.

Precauciones.

- En insuficiencia renal o hepática reducir dosis a 100 mg/día

Efectos secundarios.

- Cardiovasculares. Hipotensión ortostática, vasodilatación en administración iv.
- Pulmonares. Depresión respiratoria.
- Gastrointestinales. Náuseas, vómitos, estreñimiento, dispepsia, anorexia
- Genitourinarios. Retención urinaria.
- Neurológicos. Sedación, somnolencia, disforia, desorientación.^{33,34,35.}

En cuanto a la vía de administración de los opioides se puede usar vías parenterales (intravenosa, intramuscular, subcutánea) cuando se desea un rápido inicio de acción o cuando se precisan dosis elevadas. Se puede realizar bolos repetidos y/o en perfusión continua, no recomendándose la administración a demanda. Así como la vía espinal (epidural, subaracnoidea) actualmente se utiliza de forma habitual tanto en el tratamiento del dolor agudo como crónico; con estas vías los opioides lipofílicos tienen una rápida latencia, una duración corta y alcanzan unas concentraciones plasmáticas similares a las obtenidas por vía intravenosa. Por el contrario, morfina y otros opioides hidrofílicos tienen un inicio de acción lento y una duración prolongada. Con ambos tipos de opioides la incidencia de depresión respiratoria es similar. Con respecto a la administración intrarticular y peritroncular los efectos analgésicos son controvertidos, ya que sólo aparecen

en presencia de inflamación y además parecen ser de escasa magnitud. También se pueden administrar vía nasal y rectal.^{37,38,39.}

2.5.4 COADYUVANTES.

Actualmente se cuenta en sector salud con estos adyuvantes para el manejo del dolor, sin embargo no se administran, por lo que se debe de individualizar el tratamiento de los pacientes.

2.5.4.1 Agonistas α -2-adrenérgico:

- **Clonidina.** Su efecto analgésico está relacionado con la estimulación de los adrenerreceptores alfa dos presentes en el asta dorsal medular, modulando de esta manera el mensaje nociceptivo. Además produce liberación de neuromoduladores tales como la noradrenalina y la acetilcolina, ejerciendo un efecto de inhibición de la transmisión nociceptiva en el asta dorsal medular (antinocicepción). La clonidina inhibe la liberación de la sustancia P y actúa sobre las neuronas nociceptivas. Sus efectos secundarios son; disminución de la tensión arterial, frecuencia cardiaca y respiratoria.
- **Dexmetomidina.** Es un agonista alfa 2 adrenérgico con propiedades ansiolíticas, sedantes y analgésicas. También disminuye la respuesta simpático-adrenal. Ha sido utilizada en anestesia y cuidados intensivos por vía endovenosa y en la actualidad se utiliza como adyuvante en anestesia y analgesia regional. Como agonista alfa 2 adrenérgico utilizado por vía espinal o epidural causa analgesia por liberación espinal de acetilcolina y óxido nítrico (NO).^{18,19.}

2.5.4.2 Antagonistas de los receptores NMDA

En la actualidad se están empleando antagonistas de los receptores NMDA, en el tratamiento dolor agudo y crónico. El más conocido es la ketamina, perteneciente al grupo de la fenilciclohexilamina y derivado de la fenilciclidina.

La analgesia producida por la ketamina es debida a su acción antagonista no competitiva selectiva de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato); estos receptores tienen una gran importancia en el fenómeno de "wind up", el cual consiste en un aumento progresivo de la respuesta por parte de las neuronas nociceptivas no específicas (o neuronas de convergencia) del asta dorsal medular a estímulos eléctricos repetitivos, de intensidad constante y suficientemente elevada para reclutar fibras C.

La ketamina actúa sobre una gran variedad de receptores incluyendo: receptores nicotínico, opioides: mu, delta y kappa, produciendo además efecto analgésico por otras vías antinociceptivas, ha sido empleada con anterioridad como agente anestésico. Su presentación más frecuente es en forma racémica (mezcla de los dos isómeros, R y S), aunque en algunos países se usa el isómero S, que tiene mayor potencia analgésica, pero también produce mayor cantidad de efectos secundarios. A dosis pequeñas de 0.25-0.5

mg/kg IV o 25-50 mcg/kg/min en infusión disminuye el consumo de opioides, prolonga la analgesia y al mejorar el alivio del dolor previene la tolerancia a los opioides.^{18,19.}

2.5.4.3 Benzodiacepinas

El midazolam es la benzodiacepina que ha sido recientemente utilizada, en asociación a los anestésicos locales o sola, como único analgésico en los bloqueos centrales. El mecanismo de acción analgésico es mediante la estimulación de receptores gamma-amino-butírico (GABA), los cuales están presentes a nivel del asta dorsal medular.^{18,19.}

2.5.4.4 Glucocorticoides.

Actúan bloqueando las enzimas COX y lipooxigenasa y tienen el potencial de disminuir el dolor y de mejorar el postoperatorio debido a que reducen la respuesta inflamatoria al estrés quirúrgico. El uso de dexametasona en el preoperatorio (4-8mg IV) ha demostrado que tiene efectos analgésicos y disminuye las náuseas y vómito postoperatorios. No se han observado efectos colaterales con una sola dosis de dexametasona en varios estudios, existe el riesgo potencial de efectos colaterales gastrointestinales así como retrasar la cicatrización de la herida quirúrgica.^{18,19.}

2.5.5 ANALGESIA PERIDURAL CONTINUA (CEA).

La CEA ofrece beneficios bien documentados, de acuerdo a una revisión de la literatura, provee buena analgesia postoperatoria y disminuye el estrés endócrino-metabólico de la cirugía con lo cual se puede prevenir la disfunción orgánica postoperatoria y reducir la morbilidad, por lo tanto pueden reducirse las complicaciones postquirúrgicas y mejorar la rehabilitación. La evidencia actual sugiere que la combinación de inhibidores de la COX-2 con analgesia peridural, ambas iniciadas en el preoperatorio y continuarlas durante la fase postoperatoria y de rehabilitación, disminuye el dolor postoperatorio y el consumo de opioides así como el periodo de recuperación.

De manera ideal, debe instaurarse antes de la cirugía, por el anestesiólogo responsable, para proporcionar analgesia intra y postoperatoria. Si se utiliza correctamente, el paciente debería llegar a la unidad de cuidados post-anestésica (UCPA) libre de dolor y así permanecer mientras tenga el catéter.

No es necesario recordar que puede haber muchas dificultades durante su uso. Esta documentado que se obtiene máximo beneficio en toracotomía, cirugía abdominal alta, enfermedad pulmonar previa, obesidad, cirugía reconstructiva de miembros inferiores, sobre todo prótesis de rodilla que precisen equipo de movilización pasiva continua; beneficio modesto en cirugía abdominal baja, cirugía genito-urinaria, ginecología, otros tipos de cirugía ortopédica, y cualquier tipo de cirugía realizada bajo anestesia peridural cuando se prevea la presencia de dolor y el paciente esté ingresado al menos desde la noche antes.

Las ventajas demostradas de la CEA (en pacientes seleccionados) son disminución de la mortalidad perioperatoria, menor incidencia general de complicaciones, menor tasa de

infecciones pulmonares, menor tiempo necesario de intubación y menores costes hospitalarios en pacientes de alto riesgo; mejor analgesia, menor sedación y movilización más precoz en la mayoría de los pacientes.^{18,19.}

2.6 UNIDADES DE DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO.

Hasta hace unos años el tratamiento del dolor postoperatorio era un gran olvidado, para subsanar esta situación se encauzó el interés de los anestesiólogos por el tratamiento de este tipo de dolor hacia la creación de las Unidades de Dolor Agudo (UDA).

Las UDA empiezan a implantarse hace aproximadamente 20 años, en España se implementan a partir del año 2000. Estas unidades, cuyo objetivo principal es el tratamiento y el alivio del dolor agudo postoperatorio, nacen no sólo por razones humanitarias sino para mejorar la calidad asistencial repercutiendo en un beneficio de la salud.

Ya desde la formación de la primera UDA se puso de manifiesto que el cumplimiento de este objetivo, en una mejora del confort y la satisfacción del paciente, limitando y atenuando la repercusión de la agresión anestésico-quirúrgica, disminuyendo las potenciales complicaciones postoperatorias y con ello la morbilidad, facilitando así la recuperación del paciente con una movilización y una rehabilitación más precoces y probablemente acortando la estancia hospitalaria y costes.

Al implementar la UDA se debe de proveer de un sistema organizado, según los recursos de cada institución, para lograr un nivel apropiado de cuidados y de monitorización en el periodo postoperatorio con la responsabilidad diaria del control, seguimiento y manejo del dolor; este sistema organizado sólo puede ser eficaz si lo incluimos dentro de un programa específico de tratamiento del dolor postoperatorio.

El desarrollo de una UDA en el ámbito de un Hospital debe seguir una estrategia individualizada, establecida a partir de una reflexión sobre la situación del control del dolor postoperatorio y de las características intrínsecas de gestión asistencial e investigación de cada servicio de Anestesiología.

La clave del éxito de una UDA radica en una estricta planificación, en la protocolización de los procedimientos y una cuidadosa preparación del personal médico y de enfermería. Para poner en funcionamiento una UDA deben observarse los siguientes requisitos:

- Cobertura de 24 horas.
- Hasta que el paciente no sea dado de alta de la Unidad, ésta debe asumir la plena responsabilidad sobre su analgesia.
- Debe organizarse la actividad de forma que en cualquier momento se pueda responder a consultas, visitas de los pacientes y solucionar problemas tanto de mediación como técnicos.
- Debe iniciarse con el mínimo personal de un médico responsable de la Unidad, dos enfermeras y soporte administrativo compartido o propio.¹⁴

En el artículo realizado por Stadler y cols de Unidades de Dolor Agudo Postoperatorio y de su costo-utilidad y la rentabilidad de estos, demostraron que la introducción de un programa de analgesia multimodal con el tratamiento del dolor y reducción del estrés disminuyó el número de pacientes que requirieron una estancia de ICU en el período postoperatorio inmediato después de cirugías mayores.

Los autores concluyeron que el ahorro neto fue de aproximadamente \$43 dólares por paciente y además el EVA disminuyó en el periodo postoperatorio ($p < 0.001$). Sin embargo, aumento el costo de drogas analgésicas así como horas del oficio de enfermera. La duración del índice de mortalidad de la estancia hospitalario no cambió. Este servicio es rentable, costando el EURO 19 por paciente por día.^{40,41,42.}

2.7 CONSECUENCIAS DOLOR POSTOPERATORIO MAL CONTROLADO.

- Cardiovasculares: aumento de la frecuencia cardíaca, de la tensión arterial, del gasto cardíaco, facilitación de aparición de arritmias o patología isquémica en pacientes predispuestos.
- Respiratorias: disminución de la capacidad vital, del volumen espiratorio forzado, de la capacidad residual funcional, hipoventilación alveolar, posibilidad de desarrollo de microatelectasias, mayor incidencia de infecciones respiratorias.
- Gastrointestinales: disminución global del tono muscular, vasoconstricción esplácnica, íleo.
- Génito-urinarias: disminución global del tono muscular, retención urinaria.
- Hemostáticas: la inmovilidad por dolor puede predisponer a la ocurrencia de procesos tromboembólicos de mayor o menor repercusión sistémica.
- Endócrino-Metabólicas: cascada de respuestas suprasegmentarias.
 - Alteraciones de las funciones endócrinas:
 - Catabolismo: aumento de la ACTH, cortisol, de la HAD, catecolaminas, renina, angiotensina II y glucagon.
 - Anabolismo: disminución de la secreción de la insulina y de la testosterona
 - Alteraciones metabólicas.
 - Hidratos de carbono: aumento de la glucemia, de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis.
 - Proteínas: catabolismo proteico.
 - Lípidos: lipólisis y aumento de los ácidos grasos libres.
 - Agua y electrolitos: retención de agua y sodio con aumento de la excreción de potasio.
- Ósteo-artículo-musculares: la inmovilización por dolor dificulta la recuperación posterior a la cirugía ortopédica, la rehabilitación, la kinesioterapia y facilita el desarrollo de atrofia muscular.
- Aumento de la morbimortalidad en pacientes críticamente enfermos debido a la sumatoria de las complicaciones precipitadas.
- Psicológico-sociales y legales: la lenta reinserción social, labora y familiar del paciente con dolor, la sensación de dependencia y minusvalía coadyuvan para una mala relación médico-paciente.

- Económicas: aumenta los costos institucionales, por la disminución del número de camas, en relación al aumento de las complicaciones con los consecuentes costos en tratamiento y mayor estadía, a la dificultad para la implementación de la cirugía ambulatoria, al impedimento o retraso en la realización de estudios postoperatorios que requieren temprana movilización.^{3,43,44,45.}

Objetivo General.

Identificar el mal manejo del dolor agudo postoperatorio indicado por médico tratante establecido en la Unidad de Terapia Quirúrgica del Hospital General de México.

Objetivos Específicos:

1. Evaluar la calidad analgésica para el manejo del dolor agudo postoperatorio indicada por el médico tratante en la Unidad de Terapia Quirúrgica del Hospital General de México.
2. Evaluar la calidad analgésica para el manejo del dolor agudo postoperatoria administrada por el médico responsable de la Unidad de Terapia Quirúrgica del Hospital General de México.

HIPOTESIS

H1.

El tratamiento farmacológico para el dolor agudo postoperatorio en Unidad Terapéutica Quirúrgica del Hospital General de México es realizada de manera ineficaz por el médico tratante. Y la administración analgésica postoperatoria por médico anesthesiólogo parece ser el método analgésico con mayor eficacia.

H0.

El tratamiento farmacológico para el dolor agudo postoperatorio en Unidad Terapéutica Quirúrgica del Hospital General de México es realizada de manera eficaz por el médico tratante. Y la administración analgésica postoperatoria por médico tratante parece ser el método analgésico con mayor eficacia.

JUSTIFICACIÓN.

Durante el periodo postoperatorio la presencia de dolor se asocia con frecuencia a complicaciones debido a los cambios que se efectúan principalmente a nivel metabólico y neuroendocrino y por tanto una convalecencia prolongada.² El tratamiento adecuado del dolor puede evitar o al menos disminuir la gravedad de estas complicaciones.

Respecto al tratamiento con analgésicos, este se debe de realizar por médicos anestesiólogos especialistas en el manejo del dolor agudo postoperatorio con el adecuado conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos así como técnicas para el tratamiento del dolor con el objetivo de alcanzar el máximo confort analgésico posible para el paciente o, lo que es lo mismo, reducir la intensidad del dolor agudo y, al mismo tiempo, evitar la aparición de efectos secundarios indeseados. Además para tratar al dolor agudo adecuadamente es necesario tener conocimiento de su neurofisiología.

Es por ello que desde hace un poco más de 20 años han surgido a nivel mundial la aparición de las Unidades de Dolor Agudo (UDA) así como manuales de protocolos y procedimientos para el manejo del dolor a cargo de anestesiólogos especialistas en el manejo del dolor agudo postoperatorio.

Es por ello que nace la inquietud de observar el manejo del dolor agudo postoperatorio en la Unidad de Terapia Quirúrgica del Hospital General de México, la cual es indicada generalmente por el medico tratante.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Prospectivo, transversal, observacional y no experimental.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes postoperados en la Unidad de Terapia Quirúrgica del Hospital General de México en el primer trimestre del año enero-marzo 2007.
- Mayores de 18 años.
- Pacientes ASA I y II.
- Sin distinción de género.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que tuvieron alguna complicación durante el acto anestésico-quirúrgico (traslado a Unidad de Cuidados Intensivos).
- Pacientes que no quisieron participar.
- Pacientes con hipersensibilidad a los AINES.
- Pacientes con ASA III a V.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se realizo en 100 pacientes sometidos para cirugía programada o de urgencia en Unidad de Terapia Quirúrgica del Hospital General de México.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

- Edad: variable cuantitativa discreta.
- Sexo: variable cualitativa dicotómica.
- EVA: Variable cualitativa ordinal.
- Analgesia: Variable cualitativa.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se formulo una encuesta la cual se aplico a 100 pacientes postoperados mayores de 18 años, previo consentimiento informado, tomados al azar, programados para cirugía electiva o de urgencia, en el primer trimestre del presente año, ASA I y II en la Unidad de Terapia Quirúrgica del Hospital General de México.

Se realizo de acuerdo al formato del anexo 1.

MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL.

MEDIA: (media aritmética o media). es el promedio aritmético de las observaciones, es decir, el cociente entre la suma de todos los datos y el numero de ellos.

MEDIANA (Me):es el valor que separa por la mitad las observaciones ordenadas de menor a mayor, de tal forma que el 50% de estas son menores que la mediana y el otro 50% son mayores. Si el número de datos es impar la mediana será el valor central, si es par tomaremos como mediana la media aritmética de los dos valores centrales.

MODA (M_0): es el valor de la variable que más veces se repite, es decir, aquella cuya frecuencia absoluta es mayor. No tiene porque ser única.

MÉDIDAS DE DISPERSIÓN.

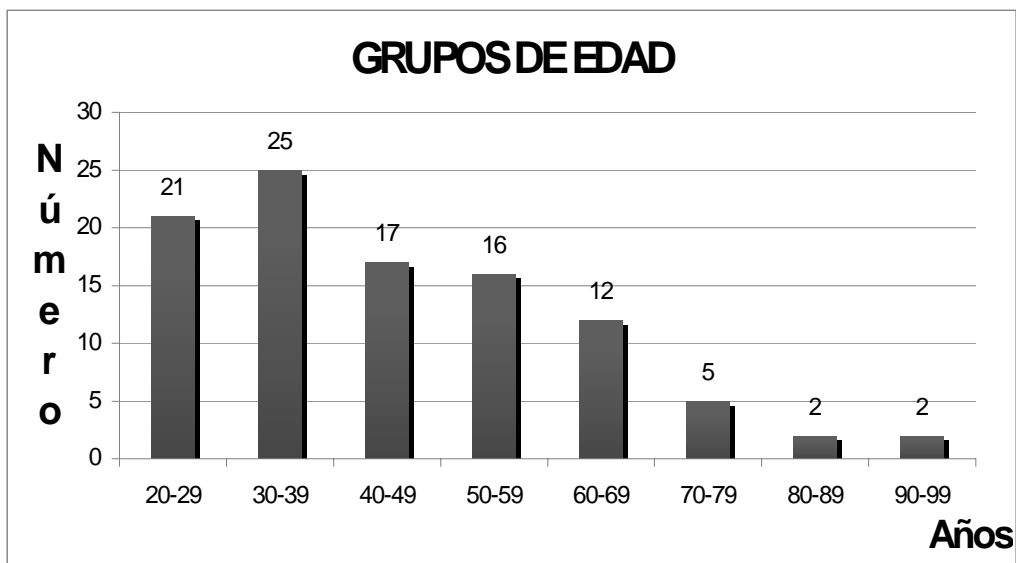
DESVIACION ESTANDAR: La desviación estándar es una medida del grado de dispersión de los datos del valor promedio. Dicho de otra manera, la desviación estándar es simplemente el "promedio" o variación esperada con respecto de la [media aritmética](#).

Una desviación estándar grande indica que los puntos están lejos de la media, y una desviación pequeña indica que los datos están agrupados cerca de la media.

VARIABLE	MEDIANA	MODA	PROMEDIO	DESVIACION ESTANDAR
EDAD	43.5	56	45.8	17.8
SEXO	Femenino	Femenino		
TECNICA		AGB		
SITIO QUIRURGICO		Abdomen		
ANALGESIA INDICADA No MEDICAMENTOS		Dos Medicamentos		
ANALGESIA INDICADA MEDICAMENTO		Ketorolaco		
ANALGESIA ADMINISTRADA No MEDICAMENTOS		Un Medicamento		
ANALGESIA ADMINISTRADA MEDICAMENTO		Ketorolaco		
EVA 1		1 A 4		
EVA 2		1 A 4		

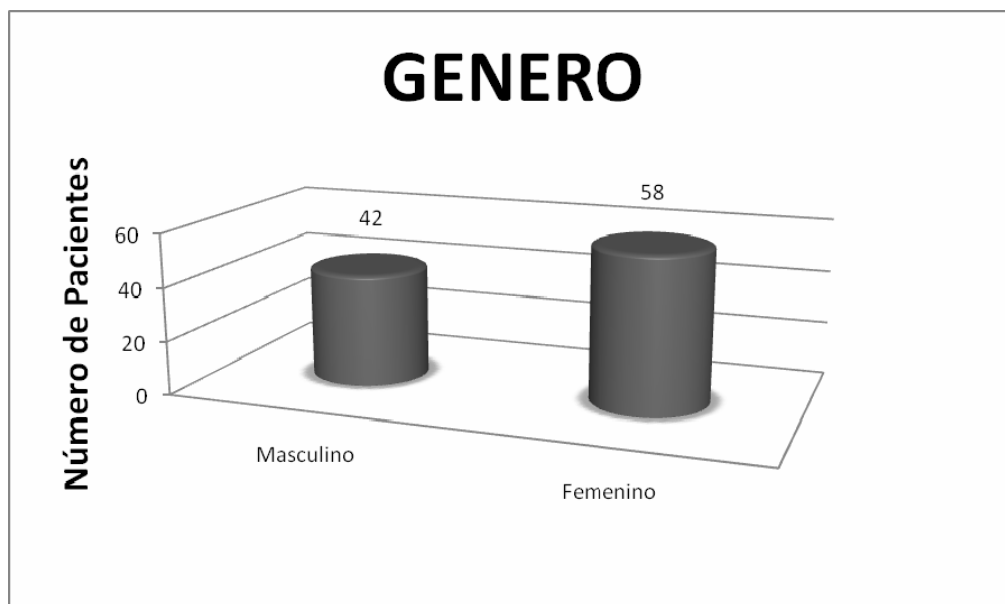
4. RESULTADOS Y ANÁLISIS.

Gráfica 1.



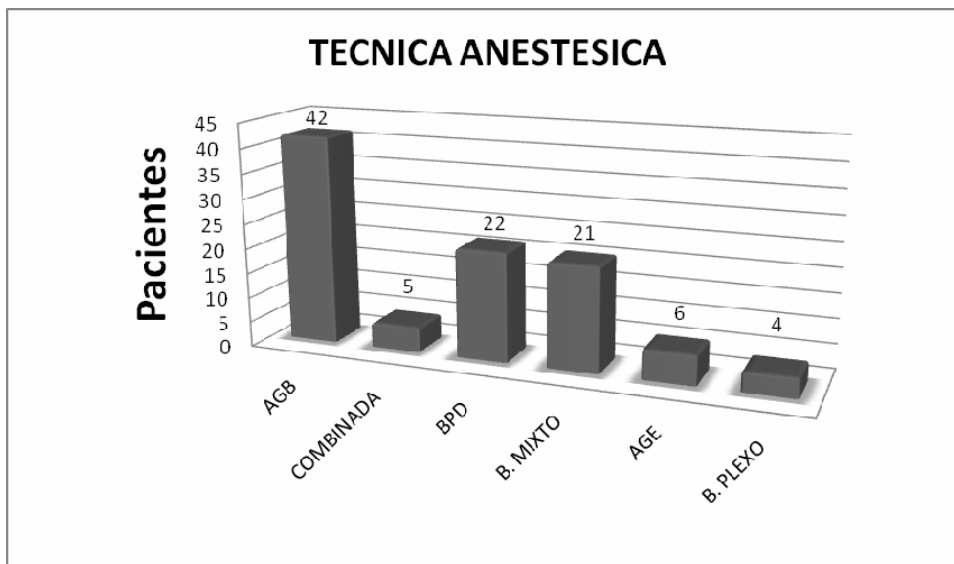
En la población estudiada se observó que la cuarta parte de los encuestados pertenecía al rango de edad entre los 30 a 39 años. Entre el rango de 80 a 99 años se localizó la menor cantidad de nuestra población siendo el 4%.

Gráfica 2.



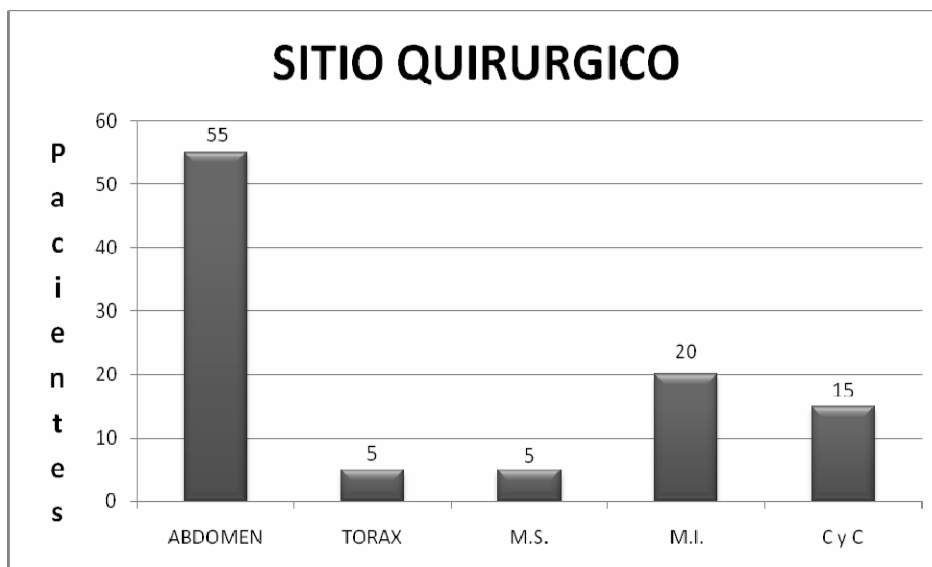
De nuestra población el 58% pertenecía al género femenino y el 42% al masculino.

Gráfica 3.



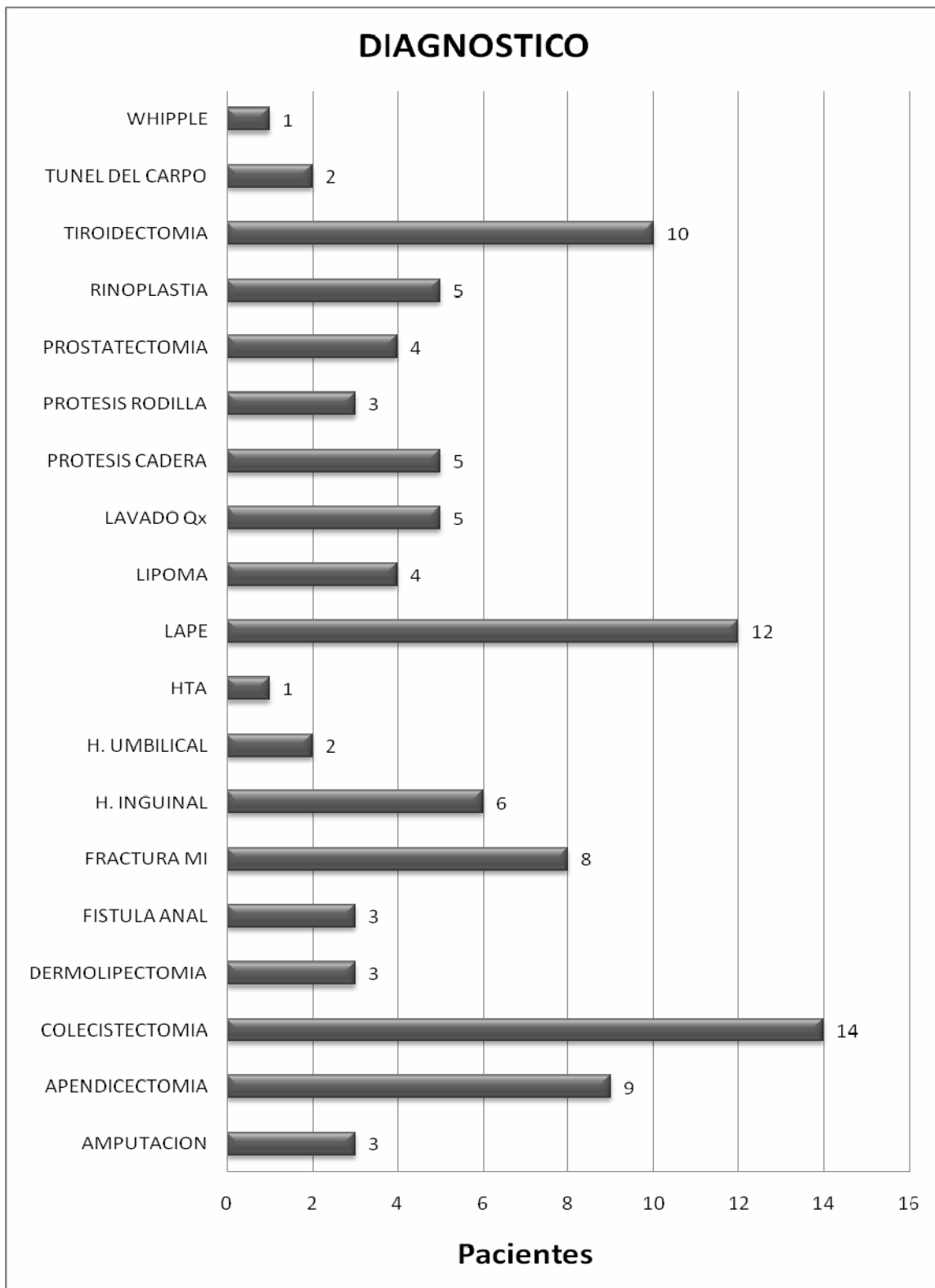
En cuanto a la técnica anestésica que se administro a los pacientes la mayoría fue por medio de AGB (Anestesia General Balanceada) que representa el 42% de nuestro universo, siguiéndole en un 22% por BPD (Bloqueo Peridural), 21% por B. Mixto (Bloqueo Mixto), 6% AGE (Anestesia General Endovenosa), 5% Anestesia Combinada, 4% Bloqueo de Plexo Braquial.

Gráfica 4.



De los 100 pacientes en los cuales se aplico la encuesta del presente estudio, se observó que en la mayoría de ellos, el sitio quirúrgico se encontraba localizado en la región abdominal representando el 55%, siguiéndole en frecuencia los miembros inferiores con el 20%, cabeza y cuello el 15%, tórax y miembros superiores el 5% respectivamente.

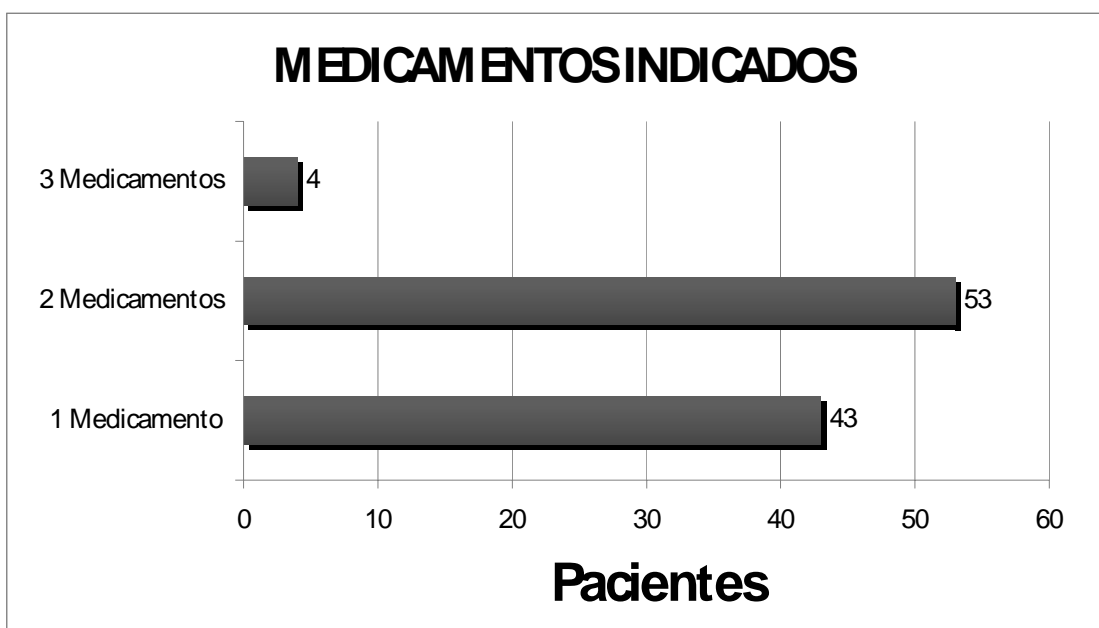
Gráfica 5.



Los diagnósticos que se encontraron en nuestra población predominaron los pacientes que fueron intervenidos en la región abdominal representando el 55%, la causa más frecuente de intervención quirúrgica fue por colecistectomía con el 14%, siguiéndole en frecuencia la laparotomía exploradora con el 12%, apendicectomía en el 9%, hernia inguinal con el 6%, prostatectomía con el 4%, dermolipectomía en el 3%, fístula anal con el 3%, hernia umbilical en el 2%, histerectomía total abdominal con el 1% y un procedimiento de Whipple. En los miembros inferiores el motivo más frecuente de intervención quirúrgica fue fractura de miembro inferior 8%, prótesis de cadera 5%, prótesis de rodilla 3%, amputación y lavado quirúrgico representando el 2% cada uno, todo esto englobando el 20% de las intervenciones realizadas en los pacientes.

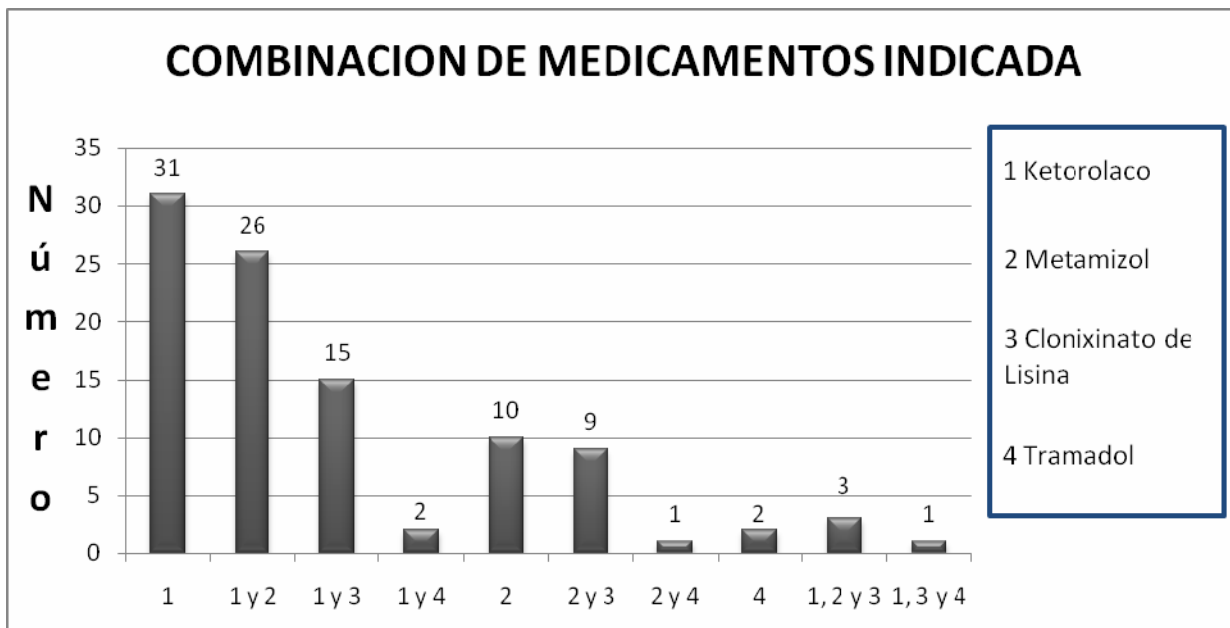
Le siguió en frecuencia las cirugías realizadas en el área de cabeza y cuello, representando el 15% de nuestro total, dividiéndose en 10 tiroidectomía y 5 rinoplastías. La región de tórax representó un 5% del sitio quirúrgico, que involucró 4 lipomas en la cara posterior del tórax y un lavado quirúrgico. Por último, el 5% restante correspondió a cirugía realizada en el miembro superior, con 2 cirugías de liberación de túnel del carpo, 2 lavados quirúrgicos y una amputación.

Gráfica 6.



Se revisaron las indicaciones postquirúrgicas realizadas por el médico tratante en donde se identificó que un 53% se prescribían 2 medicamentos, en el 43% se empleaba terapia monodroga y en el 4% restante se indicaban 3 medicamentos.

Gráfica 7.

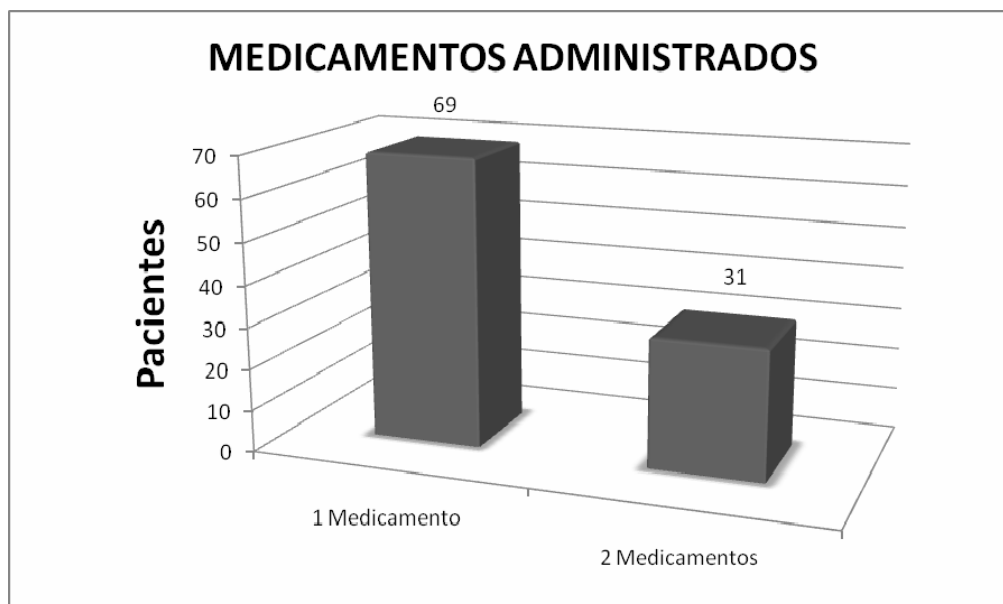


De los medicamentos prescritos por el médico tratante se observó que la combinación más utilizada la de ketorolaco y metamizol en un 26%, ketorolaco y clonixinato de lisina en 15%, metamizol y clonixinato de lisina en un 9%, ketorolaco y tramadol en 2% y por último metamizol y tramadol en 1%.

En el 43% de los pacientes se indicó terapia monodroga, siendo el medicamento más prescrito el ketorolaco en 31%, metamizol en 10% y tramadol en el 2%.

Finalmente en 4 pacientes se encontró la asociación de 3 medicamentos, en 3 se combinó el uso de ketorolaco, metamizol y clonixinato de lisina, y en un solo paciente se combinó ketorolaco, clonixinato de lisina y tramadol.

Gráfica 8.



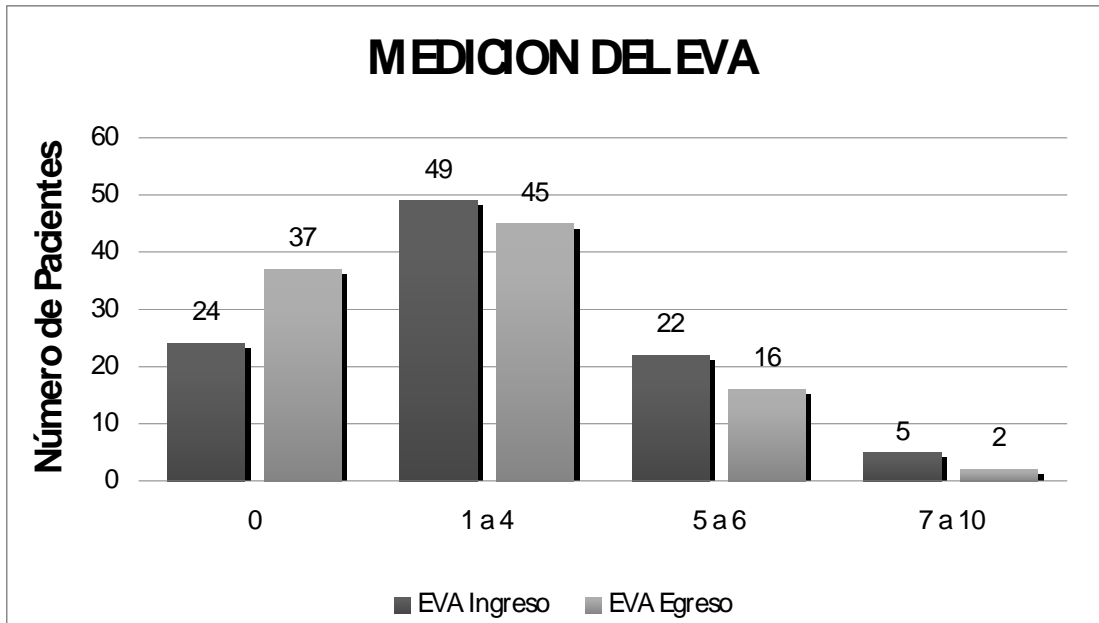
En la UCPA es manejado el dolor por un médico anestesiólogo y en los pacientes estudiados finalmente se administraron en un 69% un medicamento y en el 31% restante, la combinación de dos medicamentos. Dichas combinaciones se muestran a continuación.

Gráfica 9.



El medicamento que fue administrado en el 31% de los pacientes fue ketorolaco seguido de la combinación ketorolaco y tramadol en un 24%, tramadol como monodroga en un 19%, metamizol en 16% y por último la combinación de metamizol y tramadol en un 10%.

Gráfica 10.



En la UCPA la medición del dolor en los pacientes es a través de la Escala Visual Análoga (EVA) clasificándose como sin dolor con un EVA de 0, dolor leve con EVA de 1 a 4, dolor moderado con EVA de 5 a 6 y por último, con dolor severo con un EVA de 7 a 10. De acuerdo a estos criterios, se valoró el EVA a nuestros pacientes a su ingreso y egreso de esta unidad, de tal manera que a su ingreso se observaron 24 pacientes sin dolor, 49 con dolor leve, 22 con dolor moderado y 5 con dolor severo. Después de la administración de los medicamentos indicados por el médico encargado de la UCPA, se observó que los pacientes egresaron sin dolor en un 37%, dolor leve en un 45%, dolor moderado en un 16% y con dolor severo en sólo 2 casos.

5. COMENTARIOS.

El manejo adecuado del dolor agudo postoperatorio es de vital importancia en las UCPA motivo por el que se decidió valorar el mismo utilizando la Escala Visual Análoga en 100 pacientes que fueron intervenidos en la Unidad de Terapia Quirúrgica del Hospital General de México, O.D.

De estos pacientes se encontró que la mayoría pertenecían al sexo femenino, el rango de edad osciló desde los 20 a los 99 años, agrupándose en décadas, siendo la media el grupo de 30 a 39 años de edad, siendo esta población la económicamente activa, de esto la relevancia del manejo adecuado del dolor para evitar una convalecencia prolongada por cambios principalmente a nivel metabólico y neuroendocrino esto de acuerdo a lo ya señalado por Finkel³.

En los 100 pacientes evaluados, la técnica anestésica que se utilizó en el procedimiento quirúrgico, predominó la AGB, y en sólo 5% se usó la anestesia combinada, la cual de acuerdo a Cohen¹⁸ y Joshi¹⁹ el uso de la anestesia peridural continua disminuye la respuesta endocrino-metabólica, mejora la analgesia, disminuye la mortalidad perioperatoria así como los costos hospitalarios en pacientes de alto riesgo. Además según Joshi¹⁹ y su meta-análisis, para optimizar el uso de la analgesia peridural continua se debe de colocar el catéter lo más cerca posible de acuerdo al dermatoma que corresponde al sitio quirúrgico; así mismo se debe de usar al menos 24-48 horas posteriores a la intervención. Por lo que el uso de la anestesia combinada debería de ser usada con mayor frecuencia principalmente en cirugías mayores reportadas como dolorosas esto como por ejemplo en colecistectomías que además en nuestro estudio fue la cirugía más realizada en la Unidad de Terapia Quirúrgica del Hospital General de México.

En nuestro estudio se observó que las indicaciones postquirúrgicas son realizadas por el médico tratante, donde en la mayoría de los pacientes se prescribieron 2 medicamentos, siendo la combinación más indicada ketorolaco y metamizol; seguida de ketorolaco y clonixinato de lisina. De acuerdo a Dahl²⁴ esta combinación de AINEs no ofrece beneficio ya que actúan bloqueando la síntesis de prostaglandinas a nivel periférico, y por tanto se ha concluido que no ofrece ninguna ventaja ya que sólo se sinergizan los efectos adversos y no se ha demostrado que exista potencialización en cuanto al efecto analgésico. En 3 casos se encontró incluso la combinación de 3 AINEs que de acuerdo a lo comentado anteriormente no ofrece ningún beneficio.

Es importante señalar que a la llegada de los pacientes a UCPA, el médico anestesiólogo responsable de la unidad no administró la analgesia indicada por el médico tratante, sino que en base al conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de los mismos, indicó monoterapia con un AINEs o si valoraba un EVA alto se administró la combinación de un AINE con tramadol. De tal suerte que en 43 pacientes se administró monoterapia, en 31 pacientes se indicó ketorolaco, en 10 pacientes se utilizó metamizol y en 2 pacientes tramadol. Los AINEs de acuerdo a Romsing²⁶ son adecuados para el manejo del dolor agudo postoperatorio moderado a severo. El ketorolaco según Munir¹⁶ presenta buen efecto analgésico utilizado como monodroga sin embargo presenta mayor número de efectos

gastrointestinales así como renales cuando su administración excede los 5 días. El metamizol de acuerdo a Arcila-Herrera²⁷ es eficaz para el tratamiento sintomático del dolor con un perfil costo/beneficio y riesgo/beneficio muy favorable debido a que produce menos daño gastrointestinal ya que inhibe la síntesis de prostaglandinas preferentemente a nivel central, además activa la vía óxido nítrico-GMP cíclicocanales de potasio a nivel periférico lo que hiperpolariza al nociceptor que provoca su desensibilización. El tramadol es un opioide débil o de puente y acuerdo a Grand³⁵, es particularmente útil en pacientes con pobre función cardiopulmonar tal como ancianos, obesos, fumadores; esta indicado su uso después de cirugía de tórax o abdomen superior, cirugía ambulatoria y en salas generales sin supervisión estrecha; en pacientes con inmunidad comprometida o cáncer, así mismo produce menos estreñimiento y dependencia que otros opioides potentes.

Por tanto, se administro la combinación de un AINE y un opioide débil, en este caso el tramadol en 34 pacientes, ya sea la combinación de tramadol y ketorolaco o de tramadol y metamizol, la cual está bien indicada ya que con este manejo los pacientes presentaban un número más bajo de EVA y actúan a diferente nivel para la interrupción de la transmisión del dolor, además de acuerdo a Joshi¹⁹ los AINEs permiten disminuir las dosis de opiáceos, dependiendo del tipo de cirugía se disminuyen los requerimientos de opioides hasta un 36% (rango 0-73%), sin embargo no se ha demostrado que disminuya los efectos colaterales de los opioides.

De acuerdo a los resultados encontrados el EVA era menor al egresar de la UCPA al ser manejado por el anestesiólogo encargado de ésta unidad. El manejo del dolor agudo postoperatorio de acuerdo a Chabás⁴⁰, se debe de realizar por un anestesiólogo en una Unidad de Dolor Agudo en donde se realice supervisión a enfermeras y se dedique tiempo para la formación y docencia a todo el personal integrante de la UDA. Esta formación es aconsejable combinarla con la elaboración de protocolos y guías clínicas, la evaluación seria y formal de la intensidad del dolor postoperatorio, el registro sistemático de los datos y con la selección, información y adiestramiento de los pacientes respecto a la técnica analgésica que van a recibir. El control en el manejo y en el tratamiento del dolor postoperatorio por una UDA lleva aparejado el aumento del uso de técnicas complejas, como la colocación de catéteres peridurales para su posterior vigilancia, perfusiones continuas de opioides por vía endovenosa y el manejo de bloqueos de plexos con perfusiones continuas de anestésicos locales, así como la vigilancia de los posibles efectos colaterales de los diferentes analgésicos y el manejo de los mismos. A través de metaanálisis existe la evidencia de una mejora en el tratamiento del dolor postoperatorio, con un mayor grado de alivio y la disminución de la morbi-mortalidad y estancia hospitalaria.

6. CONCLUSIONES.

- El manejo del dolor agudo postoperatorio debe individualizarse a cada paciente, se debe elegir la técnica analgésica más adecuada de acuerdo a la idiosincrasia del mismo así como a la técnica anestésica y tipo de cirugía.
- Es importante conocer la farmacocinética, farmacodinamia y posología de los analgésicos, principalmente las interacciones medicamentosas y efectos adversos. Así mismo se debe de conocer la neurofisiología del dolor.
- No es adecuada la combinación de dos o más AINEs para el manejo del dolor agudo postoperatorio, sólo se sinergizan los efectos adversos y no se potencializa la analgesia.
- Es adecuada la combinación de un AINE con un opioide débil del tipo del tramadol dado que su mecanismo de acción es en diferentes sitios y se ha documentado se disminuye la dosis del opioide.
- Se deben de conocer protocolos de manejo de dolor agudo postoperatorio de acuerdo al tipo de procedimiento quirúrgico realizado.
- Por tanto, el anestesiólogo al conocer la farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos debería de ser encargado de manejar el dolor agudo postoperatorio, así como de la vigilancia posterior de los pacientes.

7. ANEXOS.

ANEXO 1. Encuestas.

RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____
Edad: _____ Sexo: _____
Pabellón: _____ Cama _____

Técnica anestésica utilizada:

AGB COMBINADA BPD BSA OTROS

Lugar de herida quirúrgica: ABD TRX MS MI CC

Diagnóstico: _____

Peso: _____ Talla: _____

Analgesia Indicada

Cuál? _____

Dosis: _____

Vía administración: _____

Efectos adversos: _____

Analgesia administrada

Cuál? _____

Dosis: _____

Vía administración: _____

Efectos adversos: _____

INGRESO UCPA

ESCALA VISUAL ANALOGA (EVA)



2 – 4 Leve a moderado
4 – 6 Moderado a severo
6 -10 Severo a insoportable

EGRESO UCPA

ESCALA VISUAL ANALOGA (EVA)

2 – 4 Leve a moderado
4 – 6 Moderado a severo
6 –10 Severo a insoportable

ANEXO 3. Consentimiento informado.

 **Salud** 
Hospital General de México O. D.

**CARTA CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN
DE PROCEDIMIENTO ANESTÉSICO**

Lugar y fecha _____


Nombre _____ No. de Expediente _____ edad _____
Identificado con: _____
Nombre del Familiar Responsable _____
Identificado con: _____
Representante Legal : _____
Identificado con : _____

Por medio de la presente manifiesto se me explicaron a mi entera satisfacción los diagnósticos, el pronóstico, las Alternativas de tratamiento y sus posibles complicaciones de la aplicación de procedimiento anestésico al cual seré sometido.

He tenido la oportunidad de formular las preguntas referentes a los conceptos antes mencionados, las cuales han sido contestadas satisfactoriamente; por lo que autorizo a los médicos del Servicio de anestesiología y a sus asistentes a realizar el procedimiento anestésico indicado de conformidad al tipo de intervención quirúrgica, método diagnóstico y/o terapéutico; así como, para atender las contingencias y/o urgencias, lo anterior con fundamento en la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998 del Expediente Clínico.

_____ Nombre y Firma del Paciente	_____ Nombre y Firma del Médico Tratante Quien se identifica con: _____
_____ Nombre y Firma del Familiar Responsable	_____ Nombre y Firma del Representante Legal
_____ Nombre y Firma del Testigo Quien se Identifica con: _____	_____ Nombre y Firma del Testigo Quien se Identifica con : _____

Nota : La presente Carta será modificada de acuerdo a las Reformas de la Ley Correspondiente.

6 

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. González de Mejía, N. *Analgesia Multimodal Postoperatoria*. Rev. Soc. Esp. Dolor 12: 112-118, 2005.
2. Joshi G., Babatunde O. *Consequences of Inadequate Postoperative Pain Relief and Chronic Persistent Postoperative Pain*. Anesthesiology Clin N Am 23 (2005) 21–36
3. Finkel, D., Schlegel H. *El Dolor Postoperatorio. Conceptos Básicos y Fundamentos para un Tratamiento Adecuado*. Rev Hosp General de Agudos Vol VIII, No. 1, 2003.
4. Barash, P.G., Cullen, B. F., Stoelting, R.K. ANESTESIA CLÍNICA. Volumen II. Ed. McGraw-Hill Interamericana. 3era ed. México, 1997.
5. Morgan, G., Mikhail, M., Murray, M. ANESTESIOLOGÍA CLÍNICA. Ed. Manual Moderno. 3era ed. México, 2003.
6. Millar, R. MILLER ANESTESIA. Volumen 1. Ed. Elsevier. 6ta. Ed. España, 2005.
7. Ashburn M, Ready B. *Postoperative pain*. In: Loesser J, ed. *Bonica's management of pain*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins.
8. Serrano-Atero M.S., Caballero J., Cañas A. et al. *Valoración del dolor (I)*. Rev. Soc. Esp. Dolor 9: 94-108, 2002
9. Perena M.J., Perena M.F., Royo R. *Neuroanatomía del dolor*. Rev. Soc. Esp. Dolor 7 (II) 2000 5-10.
10. Chong S, Hunter J.C. *The Role and Consequences of ion channel distribution and dysfunction in pain*. In Rose MR, Griggs RC, eds. *Channelopathies of the Nervous system plasticity and chronic pain*. Amsterdam:Elsevier;2000, 3-19.
11. Wall P. *Inflammatory and neurogenic pain: new molecules, new mechanisms*. Br J Anaesth 1995; 75: 123-124.
12. Caviedes B.E y J.L. Herranz. *Avances En La Fisiopatología Y En El Tratamiento Del Dolor Neuropático*. Rev Neurol 2002;35(11):1037-1048.
13. Muñoz-Ramón J.M., Carr D. B., Heinrich-Wurn W. *Tratamiento del Dolor Agudo Postoperatorio: Protocolos y Procedimientos del New England Medical Center de Boston*. Rev. Soc. Esp. Dolor 9:176-188, 2002.
14. Wedmore I. S., Johnson T., Czarnik J., Hendrix S. *Pain Management in the Wilderness and Operational Settins*. Emerg Med Clin N Am 23 (2005) 585-601.
15. Simon L. *Nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicity*. Current Opinion Rheumatology 1993;5: 265-275.
16. Munir M., Enany N., Zhang J-M. *Nonopioid Analgesics*. Med Clin N Am 91 (2007) 97–111
17. Ballantyne J, Borsook D.. In: Borsook D, Lebel A, McPeck B, eds. *Tratamiento del dolor*. 1999. p. 243-65.
18. Cohen M.J., Schecter W.P. *Perioperative Pain Control: A Strategy for Management*. Surg Clin N Am 85 (2005) 1243-1257.
19. Joshi G.P. *Multimodal Analgesia Techniques and Postoperative Rehabilitation*. Anesthesiology Clin N Am. 23 (2005) 185-202.
20. *Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting*. Anesthesiology 2004; 100:1573–81

21. Ridgway D. *Analgesics for Acute Pain Meeting the United States Food and Drug Administration's Requirements for Proof of Efficacy.*
22. Palmer S.N., Giesecke M., Body S.C. et al. *Pharmacogenetics of Anesthetic and Analgesic.* *Anesthesiology* 2005; 102:663–71.
23. Cardona E.F., Castaño M.L., Maired A. et al. *Manejo del dolor posquirúrgico en el Hospital Universitario.* *Rev. Col. Anest.* 31: 111, 2003.
24. Dahl JB, Kehlet H. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain.* *British Journal of Anaesthesia* 1991; 66: 703-12.
25. Whelton A, Hamilton C. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney Dolor postoperatorio Massachusetts General Hospital function.* *J Clin Pharmacol* 1991;31: 588-598.
26. Rømsing, J., Walther-Larsen, S. *Peri-operative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: analgesic efficacy and bleeding.* *Anaesthesia* Volume 52(7), July 1997, pp 673-683.
27. Arcila-Herrera H, Barragán-Padilla S, Borbolla-Escorza J et. al. *Consenso de un grupo de expertos mexicanos. Eficacia y seguridad del Metamizol (Dipirona).* *Gac Méd Méx* Vol.140 No. 1, 2004
28. Strassels S.A. Mcnicol E., Suleman R. *Postoperative pain management: A practical review, part 1.* *Am J Health-Syst Pharm*—Vol 62 Sep 15, 2005
29. Cepeda M. S., Carr D.B., Miranda N., et al. *Comparison of Morphine, Ketorolac, and Their Combination for Postoperative Pain Results from a Large, Randomized, Double-blind Trial.* *Anesthesiology* 2005; 103:1225–32.
30. Gajraj N.M. Joshi G.P. *Role of Cyclooxygenase-2 Inhibitors in Postoperative Pain Management.* *Anesthesiology Clin N Am* 23 (2005) 49– 72
31. Fornai M., Colucci R., Grazieni F., et.al. *Cyclooxygenase-2 Induction after Oral Surgery Does Not ntirely Account for Analgesia after Selective Blockade of Cyclooxygenase 2 in the Preoperative Period.* *Anesthesiology* 2006; 104:152–7
32. Puig MM, Montes A. *Opioids: from receptors to clinical application.* *Current Review of Pain* 1998; 2(4):234-41.
33. Chan B., Leung P. *Pain management.* *J can chir*, Vol. 48, No 2, avril 2005.
34. Lavand'homme P. *Perioperative pain.* *Current Opinion in Anaesthesiology* 2006, 19:556–561.
35. Grand S. and A Sablotzki. *Clinical Pharmacology of Tramadol.* *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (13): 879-923.
36. Smith A.B., Ravikumar T.S., Kamin M., et al. *Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain.* *The American Journal of Surgery* 187 (2004) 521–527.
37. Mugaburel B., Echanizl E., Marin M. *Fisiología y farmacología clínica de los opioides epidurales e intratecales.* *Rev. Soc. Esp. Dolor* 12: 33-45, 2005
38. Mitra S. Sinatra R. *Perioperative Management of Acute Pain in the Opioiddependent Patient.* *Anesthesiology* 2004; 101:212–27.
39. Elia N., Lysakowski C., Trame` r M.R. *Does Multimodal Analgesia with Acetaminophen, Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, or Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Patient-controlled Analgesia Morphine Offer Advantages over Morphine Alone? Meta-analyses of Randomized Trials.* *Anesthesiology* 2005; 103:1296–1304

40. Chabás E. *Dolor postoperatorio y Unidades de Dolor Agudo*. Rev. Soc. Esp. Dolor 11:257-259, 2004.
41. Rawal N. *Organization, Function, and Implementation of Acute Pain Service*. Anesthesiology Clin N Am 23 (2005) 211 – 225
42. Stadler M., Schander M., Breckam M and et al. *A Cost-Utility and Cost-Effectiveness Analysis of an Acute Pain Service*. Journal of Clinical Anesthesia 16:159 –167, 2004.
43. Siddall, P.J., Cousins M.J. *Persistent Pain as a Disease Entity: Implications for Clinical Management*. Anesth Analg 2004;99:510 –20.
44. Evans E., Turley N., Robinson M. *Randomised controlled trial of patient controlled analgesia compared with nurse delivered analgesia in an emergency department*. Emerg Med J 2005;22:25–29.
45. White P. F., Kehlet H., Neal J.M. et al. *The Role of the Anesthesiologist in Fast-Track Surgery: From Multimodal Analgesia to Perioperative Medical Care*. Vol. 104, No. 6, June 2007.