



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

***ESTUDIO DE USO DE MEDICAMENTOS ANALGÉSICOS Y
ANTIEMÉTICOS EN EL MANEJO DEL DOLOR, NáUSEAS Y
VÓMITOS POSTOPERATORIOS EN CIRUGÍAS
GINECOLÓGICAS Y COLECISTECTOMÍAS POR
LAPAROSCOPIA***

TESIS

Que para obtener el título de
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

Presenta

ZELTZIN MAYA DÍAZ

Directora de Tesis

DRA. BEATRIZ ESPINOSA FRANCO



CIUDAD DE MÉXICO, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

*A mi mamá Lilia, mi
hermano Tonatiuh y
mi papá Fernando,
a quienes quiero y
admiro infinitamente
y me han apoyado
incondicionalmente*

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México por abrirme sus puertas y brindarme aprendizajes y habilidades a través de profesores con una gran trayectoria académica.

A la Dra. Beatriz Espinosa Franco por su tiempo y dedicación al guiarme y enriquecerme con sus conocimientos durante la realización de esta tesis.

A mis sinodales el Dr. Valentín Islas Pérez, la M.C. Sandra Peña Rodríguez, la M. en C. María Teresa Griselda Fuentes Lara y la M. en C. Ana Isabel Barco González, por su profesionalidad y atención para la culminación de este proyecto.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
2. MARCO TEÓRICO.....	7
2.1 Definición de dolor	8
2.2 Clasificación del dolor	9
A) Clasificación fisiopatológica	9
B) Clasificación temporal	13
C) Clasificación anatómica	14
D) Clasificación etiológica	15
2.3 Proceso de la nocicepción	15
2.4 Dolor postoperatorio	17
A) Epidemiología	19
B) Factores que influyen.....	21
C) Repercusiones clínicas.....	24
D) Escalas de evaluación	25
E) Tratamiento farmacológico	27
<i>i)</i> Analgésicos no opioides.....	29
<i>ii)</i> Analgésicos opioides	45
<i>iii)</i> Adyuvantes de la analgesia	58
F) Guías de práctica clínica.....	62
2.5 Náuseas y vómitos postoperatorios.....	63
A) Fisiopatología.....	64
B) Factores que influyen.....	65
C) Tratamiento farmacológico	66
D) Guías de práctica clínica	72
2.6 Interacciones farmacológicas	73
2.7 Cirugía mínimamente invasiva	75
A) Cirugía laparoscópica	75
2.8 Colectomía por laparoscopia.....	76
2.9 Cirugía ginecológica	77
A) Histerectomía por laparoscopia	77

B) Cirugía de mama.....	79
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	80
4. OBJETIVOS	82
4.1 General	82
4.2 Específicos.....	82
5. DISEÑO DEL ESTUDIO	82
5.1 Tipo de estudio	82
5.2 Población	83
A) Criterios de inclusión.....	83
B) Criterios de exclusión.....	83
C) Criterios de eliminación	83
5.3 Variables	84
5.4 Material	85
5.5 Equipo	85
5.6 Método	85
5.7 Análisis estadístico	86
6. RESULTADOS	86
6.1 Población del estudio.....	86
6.2 Manejo farmacológico del dolor postoperatorio.....	90
6.3 Manejo farmacológico de las náuseas y vómitos postoperatorios.....	91
6.4 Interacciones farmacológicas	93
7. DISCUSIÓN	95
7.1 Evaluación del manejo farmacológico del dolor postoperatorio.....	97
7.2 Evaluación del manejo farmacológico de las náuseas y vómitos postoperatorios	101
7.3 Análisis de las interacciones farmacológicas	104
8. CONCLUSIONES.....	108
9. PERSPECTIVAS.....	111
10. REFERENCIAS.....	112

1. INTRODUCCIÓN

La necesidad de conocer y hacer un seguimiento de qué medicamentos se utilizan, en qué cantidad y cómo son utilizados, ha motivado al desarrollo de estudios de utilización de medicamentos (EUM) como parte de las actividades de farmacovigilancia, por esta razón se realizó un EUM en el servicio de recuperación quirúrgica del Hospital Regional "1° de Octubre" del ISSSTE durante el año 2018, con el objetivo de determinar si fue adecuado el manejo del dolor postoperatorio (DPO) y de las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) a través de analgésicos y antieméticos en las cirugías ginecológicas y colecistectomías por laparoscopia. Se elaboró una base de datos en el programa SPSS Statics versión 26.0 a partir de los registros de pacientes que se sometieron a este tipo de cirugías y que recibieron tratamiento analgésico y antiemético, identificados en las libretas de registro de medicamentos, así como de ingreso y egreso. Se identificaron 130 registros de cirugías ginecológicas principalmente de pacientes entre los 40 y 59 años de edad, 67 (51.5%). De igual manera, de los 208 registros de colecistectomías por laparoscopia identificados, el rango de edad de 40 a 59 años fue el más frecuente, 99 (47.6%). Al evaluar el manejo farmacológico de estas dos complicaciones postquirúrgicas a través de su comparación con las correspondientes guías de práctica clínica nacionales e internacionales, se concluyó que el uso de analgésicos y antieméticos en ambos tipos de cirugía no fue adecuado, a excepción del manejo de DPO a través de las combinaciones de paracetamol con diclofenaco, con ketorolaco y con metamizol, 1 (1.6%), 11 (17.5%) y 1 (1.6%), respectivamente; también de tramadol con diclofenaco, con ketorolaco y con metamizol, 1 (1.6%), 21

(33.3%), 4 (6.3%) respectivamente; y de tramadol con paracetamol y ketorolaco, 2 (3.2%). Así como el manejo de NVPO con ondansetrón, 18 (12.7%), o su combinación con dexametasona y difenidol, 1 (0.7%).

2. MARCO TEÓRICO

Muchas intervenciones preventivas, curativas o paliativas en el medio sanitario incluyen el uso de un fármaco como mecanismo intermedio para obtener un objetivo de salud concreto (1). Por ello, surge la necesidad de hacer una aproximación a una terapéutica más racional, donde “el paciente reciba la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un periodo de tiempo adecuado y al menor costo posible para ellos y para la comunidad” (2). Si bien la prescripción de medicamentos es un proceso clínico individualizado y dinámico, a pesar de su carácter único, sus patrones están fuertemente influidos por condicionantes sociales, culturales, económicas, promocionales y administrativas (3); y para poder sopesar la relación riesgo/beneficio de los principios activos, así como detectar las desviaciones que se presenten y en consecuencia tomar las medidas adecuadas para corregirlas, se realizan estudios de utilización de medicamentos (EUM) definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “estudios sobre comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en la sociedad, con acento especial en las consecuencias médicas, sociales y económicas” (4). Los EUM representan una de las actividades de la farmacovigilancia activa para el

cumplimiento de la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016 Instalación y operación de la farmacovigilancia (5), el Modelo Nacional de Farmacia Hospitalaria (3) y el tercer reto mundial por la seguridad del paciente “Medicación sin daño” publicado por la OMS en el 2017 (6).

Por otra parte, la cirugía es un componente esencial de la asistencia sanitaria en todo el mundo desde hace más de un siglo (7), sin embargo, para garantizar la seguridad del paciente una vez finalizados los procedimientos quirúrgicos y anestésicos, son imprescindibles los cuidados postoperatorios que incluyen la profilaxis, la identificación y el tratamiento de las complicaciones inmediatas derivados de ambos procedimientos, tales como la pauta analgésica y el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) (8).

2.1 Definición de dolor

La definición de dolor publicada por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés), ha sido utilizada ampliamente por diversos grupos a nivel mundial desde su publicación en 1979, en donde se considera al dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular potencial o real, o descrita en términos de dicho daño” (9). Por lo tanto, esta definición evita relacionar el dolor con la nocicepción, término acuñado por Sir Charles Sherrington en 1906, que hace referencia a la actividad observable en el sistema nervioso resultante de la activación de nociceptores debida a la percepción de estímulos nocivos (9–11).

Sin embargo, el Grupo de Trabajo creado por el Consejo de la IASP publicó el 7 de agosto de 2019 una nueva propuesta de definición de dolor: “una experiencia sensorial y emocional aversiva típicamente causada, o similar a la causada, por una lesión tisular real o potencial” (12). Con este planteamiento, se reconoce que el dolor puede ser experimentado por humanos o animales, sin importar su capacidad de comunicar verbalmente su descripción.

2.2 Clasificación del dolor

Clasificar el dolor es una herramienta útil para su tratamiento, sin embargo no se debe tomar como un diagnóstico. Existen diversas maneras de categorizarlo, las cuales están en función de los siguientes factores (13–15):

- Mecanismo fisiopatológico (nociceptivo, no nociceptivo o mixto);
- Duración (agudo o crónico);
- Localización (somático o visceral en el caso del dolor nociceptivo, y central o periférico en el caso del neuropático);
- Etiología (maligna o no maligna).

A) Clasificación fisiopatológica

Hay esencialmente dos tipos de dolor, el nociceptivo y el no nociceptivo, el segundo comprende el dolor neuropático y el psicógeno (figura 1) (13,14).

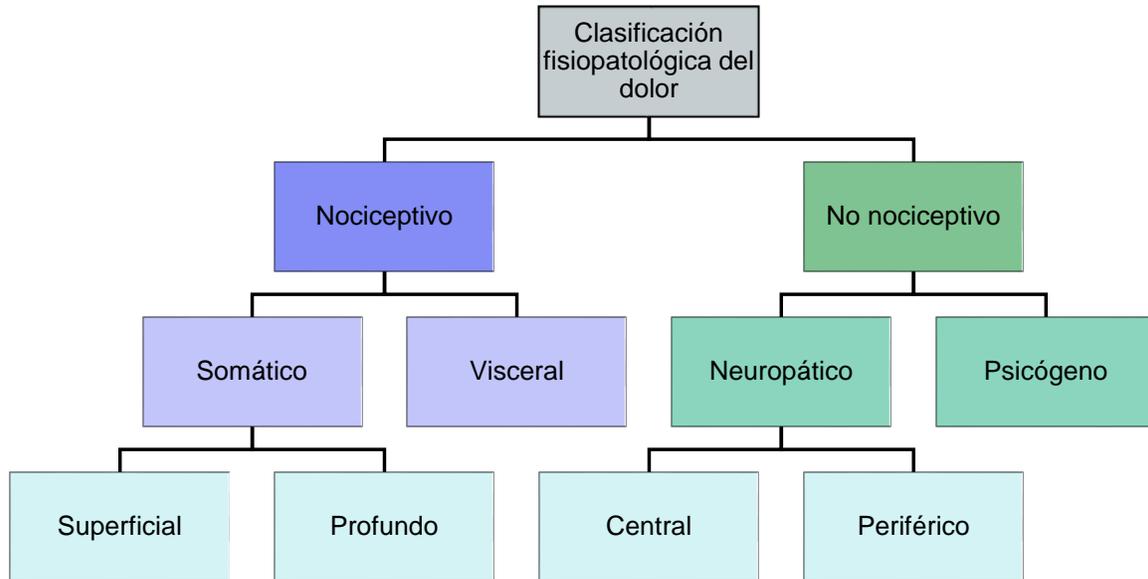


Figura 1. Clasificación fisiopatológica del dolor (13).

El dolor nociceptivo es aquel que se origina por la activación de nociceptores (fibras aferentes primarias de pequeño diámetro $A\delta$ y C, de nervios periféricos), debido a estímulos nocivos que pueden ser mecánicos, térmicos o químicos; y el sistema nervioso somatosensorial se encuentra intacto y funciona normalmente (13,16,17).

Este tipo de dolor, a su vez se subdivide en somático y visceral, dependiendo de la inervación de la parte del cuerpo afectada. Si la lesión se origina en tejidos superficiales inervados por el sistema nervioso somático, como la piel, mucosa de la boca, nariz, uretra, ano, etc., o tejidos profundos como hueso, articulaciones, músculos o tejido conectivo; se considera somático. En cambio, si se afectan las vísceras inervadas por el sistema nervioso autónomo, entre ellas corazón, pulmones, tracto gastrointestinal, páncreas, hígado, vesícula biliar, riñones, vejiga, etc., se describe como visceral (10,13,16).

Por otro lado, el dolor neuropático es “causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial” (17) y puede clasificarse por su localización en central o periférico. Algunos trastornos que desarrollan este tipo de dolor en el sistema nervioso central (SNC), incluyen el accidente cerebrovascular, la esclerosis múltiple, la siringomielia, la lesión medular y la mielitis; mientras que ciertos cuadros clínicos asociados al daño en el sistema nervioso periférico (SNP) son la neuropatía diabética, la neuralgia post herpética, la neuralgia del trigémino, las radiculopatías, el dolor del miembro fantasma, el síndrome de dolor regional complejo, la lesión nerviosa post traumática, la neuropatía por VIH, y determinadas enfermedades auto inmunes como el lupus y la artritis reumatoide (10,18).

El dolor neuropático es una descripción clínica, no un diagnóstico, que requiere una lesión demostrable a través de pruebas de laboratorio, imágenes, neurofisiología, biopsias, entre otros; o una enfermedad en la que se conoce la causa subyacente de la lesión. Por este motivo, la presencia de signos o síntomas aislados no justifica el uso del término neuropático; sin embargo, en ocasiones las pruebas de diagnóstico pueden no ser concluyentes. En tales casos, se necesita un juicio clínico para reducir las opciones de diagnósticos hallados en un paciente (17).

La tabla 1 presenta las diferencias de causa, localización, descriptores y carácter, entre el dolor nociceptivo y el neuropático.

Tabla 1. Diferencias entre dolor nociceptivo y neuropático (13,14,16,18).

Características Clínicas	Dolor Nociceptivo		Dolor Neuropático	
	Somático	Visceral	Central	Periférico
Causa	Estimulación nociceptiva en tejidos superficiales o profundos por cortes, fracturas, esguinces, etc.	Estimulación nociceptiva en vísceras por infección, distensión, estiramiento o compresión	Lesión primaria o disfunción del SNC	Daño al SNP a lo largo de la distribución de uno o múltiples nervios periféricos
Localización	Bien localizado y acorde con la lesión	Mal localizado (difuso)	Dolor difuso, pobremente localizado en una zona de la disfunción sensorial en el área de distribución anatómica de inervación	
Descriptores	Agudo, cortante, punzante, penetrante, quemante	Profundo, difuso, opresivo, de tipo cólico	Ardor, parestesias, eléctrico	Tres tipos principales: <ul style="list-style-type: none"> • Continuo, profundo, urente • Lancinante paroxístico • Sensibilidad anormal de la piel
Carácter	La irradiación es poco común y en general proximal a la lesión	Con frecuencia se acompaña de puntos de referencia cutáneos (corazón con hombro, vesícula con escápula y páncreas con espalda)	Es frecuente la irradiación distal	

Además, el dolor nociceptivo y el neuropático pueden coexistir de manera análoga o en diferentes momentos, y cuando son generados por la misma etiología se denomina dolor mixto. Esto sucede en la mayor parte de los casos de dolor por cáncer, donde los síntomas somáticos o viscerales nociceptivos se suelen combinar con dolor neuropático ocasionado por la neoplasia, que puede deberse a la compresión mecánica directa del tejido nervioso o a la lesión de éste por el

tratamiento de la enfermedad, quirúrgico o quimioterapia (14,19).

Finalmente, cuando existen síntomas psicológicos o el diagnóstico de un trastorno psiquiátrico, y no puede identificarse objetivamente alguna lesión anatómica u orgánica que pueda explicar la aparición del dolor, se le considera psicógeno. Es poco común que una persona sufra únicamente este tipo de dolor, ya que con frecuencia se observan pacientes con dolor crónico infraevaluados (20,21).

B) Clasificación temporal

El dolor también se puede clasificar de acuerdo con su duración en agudo y crónico, aunque puede existir un periodo intermedio llamado subagudo, que dura entre 4 y 12 semanas (13,22).

Por una parte, el dolor agudo es una “experiencia compleja y desagradable con características emocionales y cognitivas, así como sensoriales, que ocurren en respuesta al trauma tisular” (16). Es una señal de alarma disparada por los sistemas protectores del organismo, cuya fisiopatología generalmente es nociceptiva, pero puede en ocasiones ser neuropática. Debido a esto, tiene un inicio rápido, su intensidad es proporcional a la gravedad de la lesión, dura hasta 4 semanas y remite tras el periodo de curación apropiado. La función biológica del dolor agudo es advertir sobre el potencial o alcance de la lesión, pero no existe un beneficio secundario para el paciente. Algunas de las causas que lo originan son los traumas, procedimientos médicos, cirugía y estados de enfermedad aguda. A pesar de

desaparecer con la lesión que lo originó, el retraso al instaurar un tratamiento o un tratamiento inadecuado, puede dar lugar a un cuadro de dolor crónico (13,16,22).

El dolor crónico es aquél que persiste por más de 12 semanas o que se prolonga más allá del periodo habitual de curación, con niveles de patología que frecuentemente son bajos o insuficientes para explicar la presencia y/o extensión del dolor. Puede ser nociceptivo, neuropático o mixto, y tener una dinámica continua o intermitente. A menudo los factores psicosociales previos o consecuentes al desarrollo del dolor lo aumentan o mantienen, afectando de forma progresiva todos los aspectos de la vida diaria de los pacientes, incluyendo un comportamiento caracterizado por irritabilidad, retraimiento social, depresión, interrupción del trabajo y síntomas vegetativos (por ejemplo, cambios en el sueño, apetito o libido). Esto hace que el dolor crónico carezca de utilidad biológica, se convierta en una enfermedad y disminuya la calidad de vida (13,16,21,22).

C) Clasificación anatómica

Se refiere a la zona del cuerpo afectada (por ejemplo, región axial que comprende la cefálica, cervical, torácica, abdominopélvica y perineal; o región apendicular que incluye miembros superiores e inferiores), o la función anatómica del tejido afectado (miofascial, reumático, esquelético, neurológico y vascular). Sin embargo, esta clasificación solo aborda la dimensión física y por lo tanto no puede interferirse la fisiopatología ni la etiología (13,15).

D) Clasificación etiológica

La clasificación etiológica carece de utilidad desde el punto de vista terapéutico debido a que no considera el mecanismo del dolor o su patrón temporal, en cambio se centra en la enfermedad subyacente, categorizándolo en maligno o no maligno, también conocidos como dolor por cáncer y dolor no relacionado a cáncer, respectivamente (13,14).

Dentro de las condiciones que originan el dolor maligno están aquellas potencialmente mortales, tal es el caso del cáncer que comprende el dolor presentado en la localización del tumor primario o de las metástasis debido a invasión tumoral de tejido, compresión de nervios o vasos sanguíneos, obstrucción de órganos, infección o inflamación; o secundario a procedimientos y/o tratamientos de la enfermedad, entre ellas, biopsia, dolor postoperatorio, toxicidad por quimioterapia o radioterapia. En tanto que el dolor no maligno no está asociado a un proceso canceroso y se observa en pacientes con osteoartritis, lumbalgia, síndrome de dolor miofascial, fibromialgia, cefaleas, neuralgias, dolor del miembro fantasma, neuropatía periférica, entre otros (13,16).

2.3 Proceso de la nocicepción

Se refiere al curso neural que sigue un estímulo nocivo originado por un daño mecánico, térmico o químico hasta el SNC a partir de su codificación, sin embargo se desconoce el mecanismo exacto. El resultado de tal proceso puede ser percibido como una experiencia dolorosa, aunque puede presentarse también dolor sin

nocicepción como sucede en el dolor de miembro fantasma (15–17). En general, incluye cuatro fases (15,16,23) (figura 2):

- Transducción: conversión de estímulos nocivos en impulsos nerviosos (energía eléctrica), regulada por mediadores químicos producidos o liberados cuando existe un daño celular.
- Transmisión: conducción a través de las fibras A δ y C de los impulsos nerviosos generados en la periferia a la médula espinal y posteriormente al cerebro.
- Percepción: apreciación de las señales que llegan a las estructuras superiores como dolor.
- Modulación: proceso que involucra la entrada a las vías descendentes inhibitorias y facilitadoras del cerebro que regula la transmisión nociceptiva en el nivel de la médula espinal, a través de la liberación de neurotransmisores (opioides endógenos, serotonina, noradrenalina, GABA).

Cuando el sistema nervioso es “consciente” de un daño que genera dolor, se activan mecanismos para producir una respuesta.

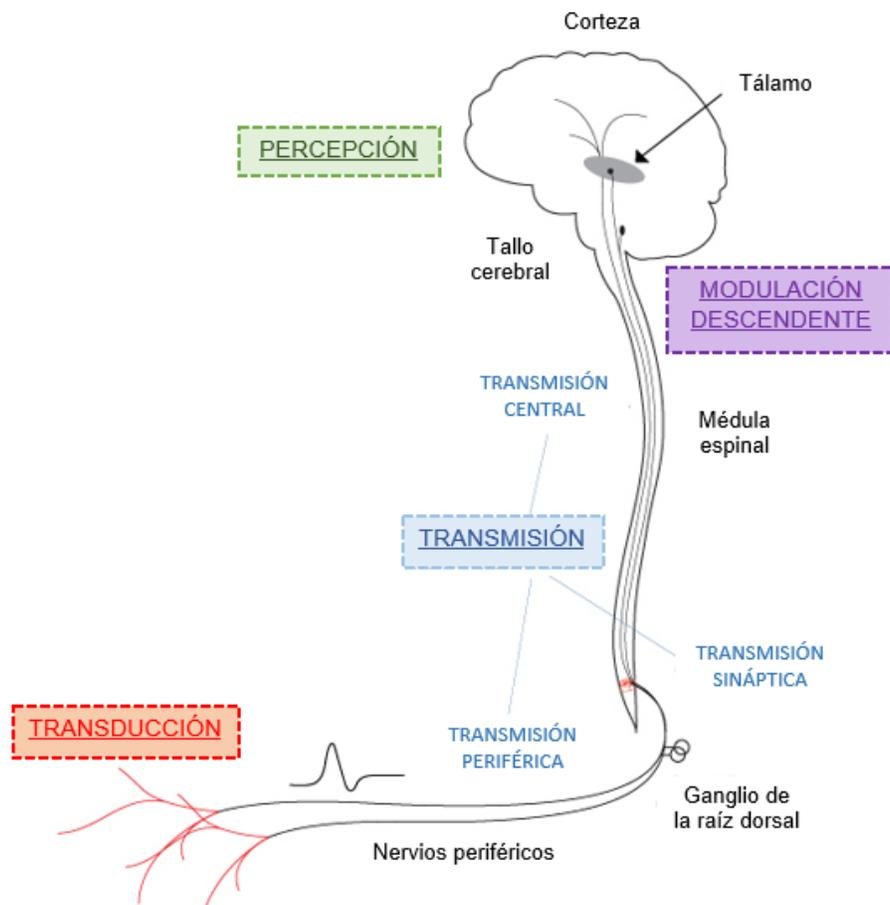


Figura 2. Procesos que conforman la nocicepción (24).

2.4 Dolor postoperatorio

Basándose en la definición de dolor de la IASP, De Nadal y colaboradores puntualizan que el dolor postoperatorio (DPO) es “una experiencia sensorial y emocional desagradable ligada a una lesión orgánica o tisular debida a la cirugía” (8).

El DPO aparece como consecuencia de la estimulación nociceptiva y tiene las siguientes características clínicas: es de tipo agudo, inicio reciente y presenta una intensidad máxima en las primeras 24 horas que disminuye progresivamente, aunque puede llegar a ser crónico (25,26).

La lesión tisular quirúrgica (figura 3) desencadena la liberación local o sistémica de mediadores químicos que actúan sobre las terminaciones nerviosas activando directamente a los nociceptores o reforzando su sensibilidad. Una vez transducidos los estímulos nocivos, el impulso eléctrico se transmite al asta dorsal de la médula espinal, donde hacen contacto con las neuronas de segundo orden que cruzan al lado opuesto del asta y ascienden al tálamo de forma directa (vías espinotalámicas) o indirecta, previo relevo en la formación reticular (vías espinoreticulotalámicas). La localización y el significado del dolor se producen a nivel de la corteza somatosensorial. Se distinguen dos vías inhibitorias descendentes, la vía serotoninérgica procedente de la sustancia gris periacueductal y la vía noradrenérgica, del locus coeruleus. De esta manera se liberan serotonina y noradrenalina en la médula espinal, activando interneuronas que liberan, a su vez, opioides y ácido γ -aminobutírico que inhiben la sinapsis entre las fibras aferentes nociceptivas y las neuronas del asta dorsal de la médula espinal.

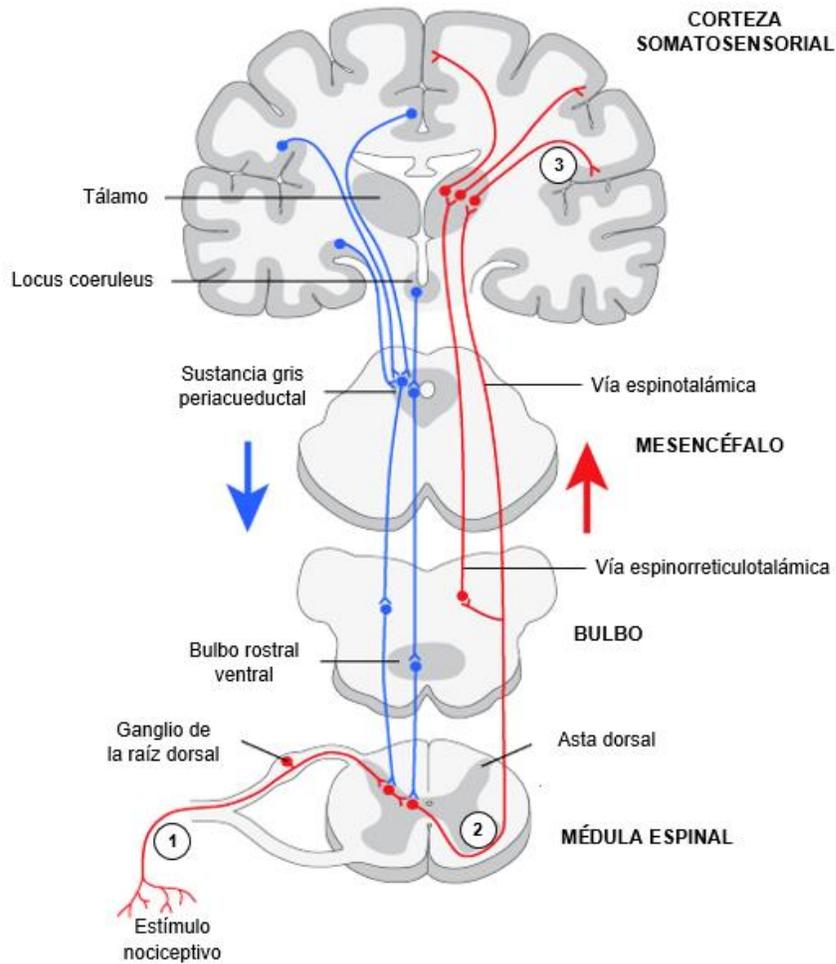


Figura 3. Vías del dolor. Las vías ascendentes representadas a la derecha en rojo transmiten el estímulo de la periferia a la corteza, y las vías descendentes a la izquierda en azul transmiten la modulación del dolor a la periferia (27).

A) Epidemiología

A nivel mundial, se calcula que se realizan anualmente 234 millones de operaciones de cirugía mayor (7), de las cuales el 90% de los pacientes presentan DPO y aproximadamente el 60% sufre dolor moderado a intenso en las primeras 24 horas postquirúrgicas (28). En México, 4 millones de habitantes se operan cada año, con un incremento del 10% quinquenal (15).

Un estudio realizado en el Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS evaluó 154 pacientes y reportó que la intensidad del DPO “moderado, severo o insoportable” fue del 72% en reposo y 63% en movimiento. Todos los analgésicos utilizados en la sala de hospitalización fueron AINE, con un mínimo de 1 y un máximo de 4 medicamentos; sin embargo, el 79% de los pacientes manifestó nada, poca o moderada satisfacción con la farmacoterapia (29).

Otro estudio nacional llevado a cabo en 75 mujeres a quienes se les practicó alguna cirugía ginecológica dentro del Hospital de la Mujer, documentó que la incidencia del dolor agudo postoperatorio fue del 94.7%, la evaluación del dolor tuvo una media de escala verbal numérica de 5.67 puntos y solo se administraron AINEs con antiespasmódicos en el 56% de las pacientes, por lo que únicamente el 13.3% de ellas refirió estar satisfechas con la atención del dolor (30).

Por otra parte, Moreno y colaboradores diseñaron un estudio para determinar los factores asociados con la intensidad del DPO en 231 pacientes mexicanos y encontraron que el 69.6% de ellos manifestó una intensidad “severa”. No lograron asociar la intensidad del dolor con la edad y escolaridad del paciente, ni con el conocimiento del personal de enfermería sobre su manejo, pero sí definieron que sexo femenino presentaba un mayor dolor (28).

Anteriormente se había subestimado el riesgo de desarrollar dolor crónico postoperatorio (DCPO), pero finalmente es reconocido e incluido en el ICD-11, un sistema de clasificación creado por la IASP en colaboración con la OMS que ofrece categorías de diagnóstico y permite al clínico adaptar las opciones de tratamiento (31).

En relación a los pacientes postquirúrgicos del país, se estima que el 26% presentarán DCPO (32), mientras que a nivel mundial la incidencia varía con el tipo de procedimiento del 5% al 85%. Por ejemplo, después de la cirugía de mama, el rango es del 25% al 60% con dolor moderado a intenso en el 14% de las pacientes y se agrava por el movimiento. En lo que respecta al dolor pélvico visceral, tiene una incidencia del 5% al 32% y parece ser similar después de la histerectomía vaginal, abdominal y laparoscópica. Y en la colecistectomía se presenta una incidencia del 3% al 50% (31).

Finalmente, se debe señalar la dificultad que representa comparar resultados entre varios estudios por sus diferencias de diseño, criterios de selección de la población, tamaño de muestras, instrumentos de evaluación del dolor, parámetros estadísticos y limitaciones geográficas (33).

B) Factores que influyen

El DPO es un evento muy frecuente que no depende únicamente de la lesión quirúrgica, sino va acompañado de una serie de factores que determinan su variabilidad en intensidad, calidad y duración; los cuales están dados por el paciente, la intervención quirúrgica y la técnica anestésica.

Algunas de las características relacionadas al paciente a considerar durante el periodo perioperatorio son:

- Edad: algunos estudios concluyen que en los pacientes más jóvenes existe un incremento del DPO respecto a los ancianos, mientras que otros no

muestran niveles de significancia estadística al asociar ambas variables (34). Sin embargo, lo que se modifica en las diferentes etapas de la vida es la respuesta frente a los fármacos, en la vejez se encuentra disminuida su absorción, metabolismo y excreción (35).

- Sexo: en comparación con los hombres, las mujeres parecen tener un mayor riesgo de desarrollar DPO por razones anatómicas, fisiológicas, neurales, hormonales, psicológicas y socioculturales. Una explicación es que las mujeres experimentan un menor efecto analgésico de los opioides administrados durante y después de la cirugía, y por lo tanto, un mayor dolor (28,36). A pesar de los estudios realizados, no se ha logrado demostrar una asociación estadísticamente significativa (34).
- Factores socioculturales y étnicos: existen pocos estudios que consideran estas características y los que lo hacen no emiten una conclusión robusta, como sucede en los siguientes ejemplos. En el caso del nivel de estudios, se encontró que a mayor nivel de estudios menor DPO. Por otra parte, el ser pobre se relacionó con un peor DPO a corto plazo. Y la raza afroamericana está ligada a un incremento de DPO (34).
- Factores psicológicos: la ansiedad es el componente más común para el desarrollo de DPO. Otros estados de estrés psicológico como neuroticismo pueden aumentar el consumo de analgésicos. Depende de causas ocasionales, vivencias u otras experiencias dolorosas (26,33).
- Otros: presencia de dolor intenso en el preoperatorio por la enfermedad que motiva el procedimiento, dolor intenso en operaciones previas, baja

tolerancia al dolor y la disposición genética en la modulación de la respuesta a los analgésicos utilizados más frecuentemente, y el procesamiento y percepción de dolor; por ejemplo el halotipo de la enzima GTP-ciclohidrolasa que reduce la sensibilidad al dolor a los estímulos experimentales y la incidencia y la gravedad del dolor en pacientes con cáncer. No obstante, a pesar de los avances, todavía son necesarios más estudios para analizar la influencia de los diversos polimorfismos y sus interacciones, así como su relevancia en la práctica clínica (26,33,37).

En lo que respecta a la intervención quirúrgica, además de las complicaciones intraoperatorias, se debe tener cuenta la ubicación, tipo y duración del procedimiento, así como el tipo y extensión de la incisión y trauma quirúrgico, ya que afectan el DPO de la siguiente manera (38):

- Dolor intenso que dura más de 48 horas es causado por procedimientos quirúrgicos extensos en el epigastrio, cirugía torácica, cirugía de los riñones, hemorroides y recto, cirugía de columna y cirugía de articulaciones y huesos, con excepción de cadera.
- Dolor intenso que dura menos de 48 horas es causado por colecistectomía, prostatectomía, histerectomía abdominal y cesárea.
- Dolor moderado que dura más de 48 horas es causado por cirugía cardíaca, cirugía de cadera, cirugía de laringe y faringe.
- El dolor moderado de menor duración es causado por apendicectomía, reparación de hernia inguinal, histerectomía vaginal, mastectomía, cirugía de disco intervertebral.

- Dolor leve es causado por procedimientos ginecológicos menores.

Acerca del manejo anestésico, los puntos a considerar son el tipo de anestesia, la forma de administración del analgésico (dosis fraccionada o infusión continua), vía de administración y uso de técnicas locorreregionales (26,38).

Por último, otros factores que pueden influir en el DPO comprenden la calidad de los cuidados perioperatorios y en este contexto, la calidad de los medicamentos que se administran, ya que es indispensable que sean seguros y efectivos (33,38).

C) Repercusiones clínicas

El dolor del paciente quirúrgico está inevitablemente relacionado con la lesión tisular que se produce durante el procedimiento. Los estímulos nocivos convertidos en impulsos nerviosos, dan lugar a alteraciones principalmente del sistema inmune, cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal y nervioso, que justifican el origen de las complicaciones postquirúrgicas, descritas como “aquellas eventualidades que ocurren en el curso previsto de un procedimiento quirúrgico con una respuesta local o sistémica que puede retrasar la recuperación, poner en riesgo una función o la vida” (39,40) (figura 4). Representan eventos frecuentes y en ocasiones impredecibles con repercusiones clínicas no sólo en el periodo postoperatorio inmediato, sino a largo plazo pueden llegar a afectar de la calidad de vida e incrementar la mortalidad (41). En este ámbito la transición del dolor agudo a crónico corresponde a una complicación que afecta entre el 10 y el 60% de los pacientes, teniendo un mayor riesgo aquellos muy jóvenes, de edad avanzada, con

enfermedades concurrentes o crónicas, y los que se someten a cirugía mayor (33,42).

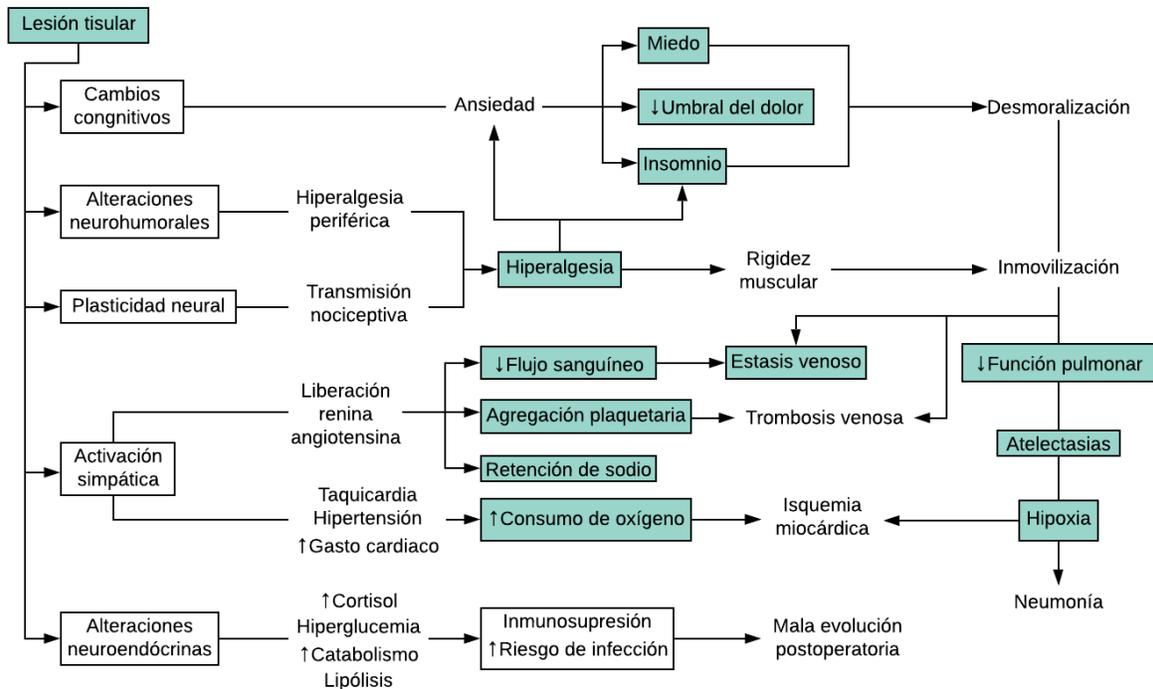


Figura 4. Repercusiones clínicas del dolor ligadas a la cirugía (25).

D) Escalas de evaluación

Dentro de los cuidados postoperatorios, la intensidad del dolor es una de las dimensiones que se evalúa con más frecuencia a través de diferentes escalas que permiten hacer una valoración inicial y comprobar el efecto de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos. A pesar de su aparente simplicidad e instrucciones estandarizadas, las puntuaciones asignadas por los pacientes pueden no correlacionarse con la gravedad de la lesión debido a su experiencia dolorosa personal (43,44).

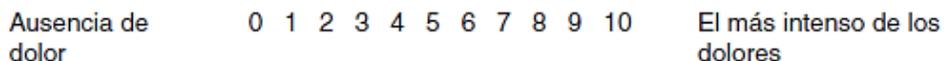
Las escalas unidimensionales o cuantitativas difieren en el tipo de escala, el número de categorías de respuesta y los descriptores verbales que fijan los extremos. Entre ellas se encuentran (figura 5) (43–45):

- Escala visual analógica (EVA): Se basa en una línea habitualmente horizontal de 10 cm de longitud, donde el extremo izquierdo corresponde a la “ausencia de dolor” y el derecho al “más intenso de los dolores”. El paciente debe marcar a lo largo de esa línea, el lugar que refleja la intensidad de su dolor.
- Escala numérica (EN): Se emplean números que van de 0 a 10 o de 0 a 100. El paciente hace corresponder su percepción con un valor numérico, siendo 0 “ningún dolor” y 10 o 100 el “máximo dolor”. Puede realizarse de forma oral o escrita, a diferencia de la EVA que siempre requiere un soporte escrito.
- Escala verbal simple (EVS): Se trata de una lista de adjetivos que describen diferentes niveles de intensidad de dolor, el paciente elige aquél que describe su dolor.
- Escala de las caras: Se utiliza una serie de caras con expresiones faciales que transmiten una intensidad creciente del dolor.

Escala visual analógica



Escala numérica



Escala verbal simple



Escala de las caras

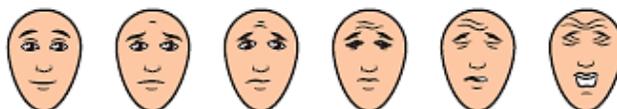


Figura 5. Escalas de evaluación de la intensidad del dolor (44).

E) Tratamiento farmacológico

El tratamiento del DPO es uno de los mayores retos en el ámbito quirúrgico debido a que su manejo inadecuado conlleva al desarrollo de complicaciones clínicas en el paciente y tiene una posibilidad potencial de aumentar la estancia hospitalaria y en consecuencia, los recursos humanos y económicos, y la morbimortalidad. Por lo tanto, es necesario que el uso de medicamentos sea oportuno y su indicación adecuada (46). Con esta finalidad, aún se emplea la “escalera analgésica” publicada por la OMS en 1986 y pensada al inicio en 3 niveles para el control del dolor en pacientes oncológicos, donde se recomienda la utilización escalonada de fármacos conforme la intensidad del dolor referido por el

paciente según la EVA y EVS, y si la respuesta no es favorable, se deberá pasar al siguiente peldaño; en cada nivel se puede disponer de adyuvantes como son los anticonvulsionantes, antidepresivos y corticoesteroides, entre otros (figura 6) (13,47). Sin embargo, en determinadas situaciones tal estrategia puede suponer un retraso en el control del dolor, por lo que se sugiere comenzar en el nivel que requiera el paciente considerando su evaluación del dolor y los mecanismos fisiopatológicos subyacentes (21,46). Una de las fallas de la escalera analgésica es que no contempla los casos en que el manejo farmacológico conservador es ineficiente o los efectos secundarios como náuseas, vómitos, constipación y delirio, son intolerables. Por esta razón se ha propuesto un cuarto escalón que ubica al manejo intervencionista e incluye técnicas invasivas, por ejemplo bloqueos nerviosos periféricos, simpáticos y raquídeos, colocación de terapia implantable e intervenciones quirúrgicas; promoviendo la analgesia multimodal y disminuyendo el consumo total de analgésicos (48–50).

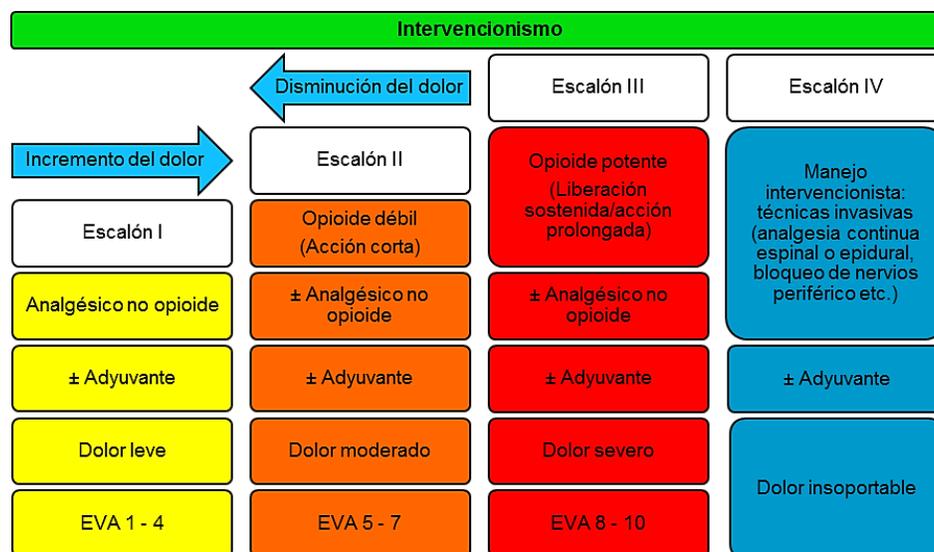


Figura 6. Escalera analgésica modificada para el tratamiento del dolor (15,51).

Los fármacos para controlar el DPO pueden agruparse dependiendo de su mecanismo de acción en analgésicos no opioides y analgésicos opioides.

i) Analgésicos no opioides

Los analgésicos no opioides constituyen un amplio grupo de fármacos que incluyen a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Éstos comparten efectos terapéuticos (analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos) y reacciones adversas, en mayor o menor grado, ya que actúan bloqueando la sensibilización central y periférica mediada por prostaglandinas a partir de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Tienen un techo terapéutico, lo que significa que el incremento de la dosis por encima de la máxima diaria no aumenta su eficacia analgésica pero sí eleva su toxicidad. Son más débiles que los opioides, por lo que se usan para el manejo del dolor leve a moderado, aunque algunos pueden controlar el dolor severo (43,52).

Los AINEs se agrupan según sus estructuras químicas, de las que destacan las clases presentadas en la figura 7.

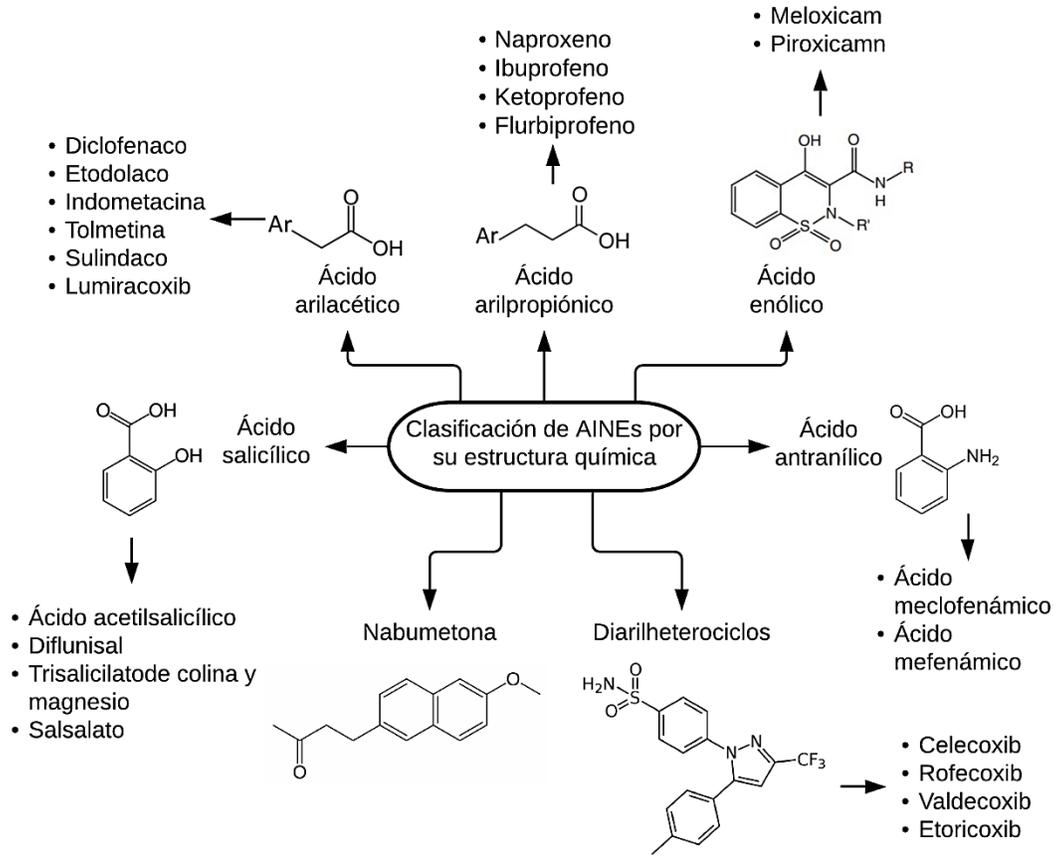


Figura 7. Clasificación de AINEs por su estructura química (53,54).

Como se detalla, existe una variedad de compuestos químicos que también se pueden clasificar de acuerdo con su selectividad para cada isoforma de la ciclooxigenasa en AINEs tradicionales y AINEs selectivos. El segundo conjunto se caracteriza por ser, en su mayoría, diarilheterocíclicos con un grupo lateral relativamente voluminoso que dificulta su unión al canal de fijación del ácido araquidónico (AA) de la COX-1, sin embargo en la COX-2, el acceso a este canal se acompaña con un gran bolsillo lateral, lo que permite su acoplamiento (figura 8).

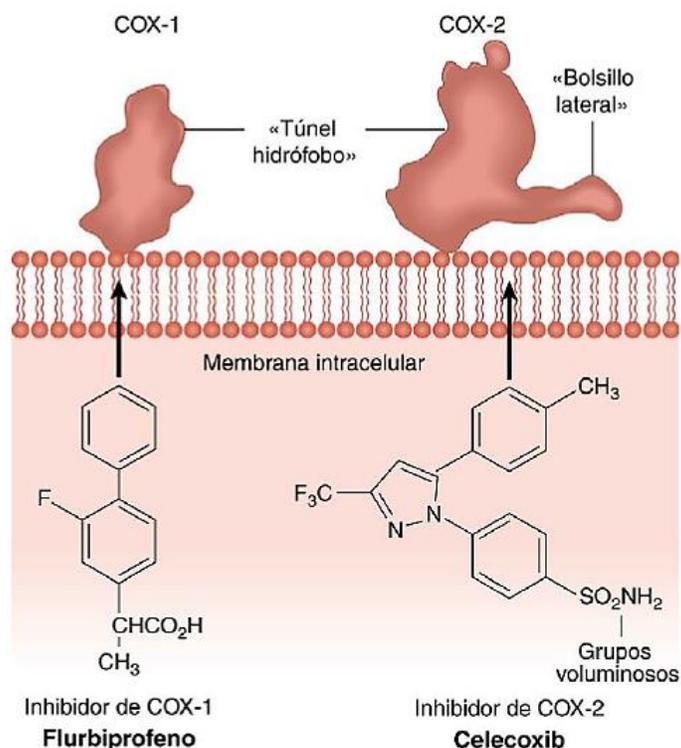


Figura 8. Esquema comparativo de los puntos de unión de AINEs en COX-1 y COX-2. Ambas isoformas se expresan como homodímeros insertados en la membrana endoplásmica reticular y poseen un túnel hidrófobo por donde entran los AINEs al sitio activo, lo que impide el acceso de ácidos grasos. En la COX-2, el punto de unión se caracteriza por la existencia de un “bolsillo lateral” que puede acomodar grupos voluminosos, como la porción sulfonamida del celecoxib, el mismo grupo que impediría el acceso al sitio de la COX-1. Algunos AINE, como el flurbiprofeno pueden acceder al sitio activo de ambas isoformas (55).

Las diferencias moleculares en este grupo hacen que la selectividad sea: lumiracoxib = etoricoxib > valdecoxib = rofecoxib >> celecoxib. Mientras que los AINEs tradicionales inhiben en diferentes grados tanto la COX-1 como la COX-2 (el diclofenaco, el meloxicam y la nimesulida representan algunas excepciones) (figura 9.A) (54–56).

Otras clasificaciones de los AINEs se basan en su semivida plasmática: más breve (<6 h) o más prolongada (>10 h) (figura 9.B) (54). Los pacientes con hipoalbuminemia (debido, por ejemplo, a cirrosis o artritis reumatoide activa) pueden tener una concentración sérica libre más alta del medicamento (53).

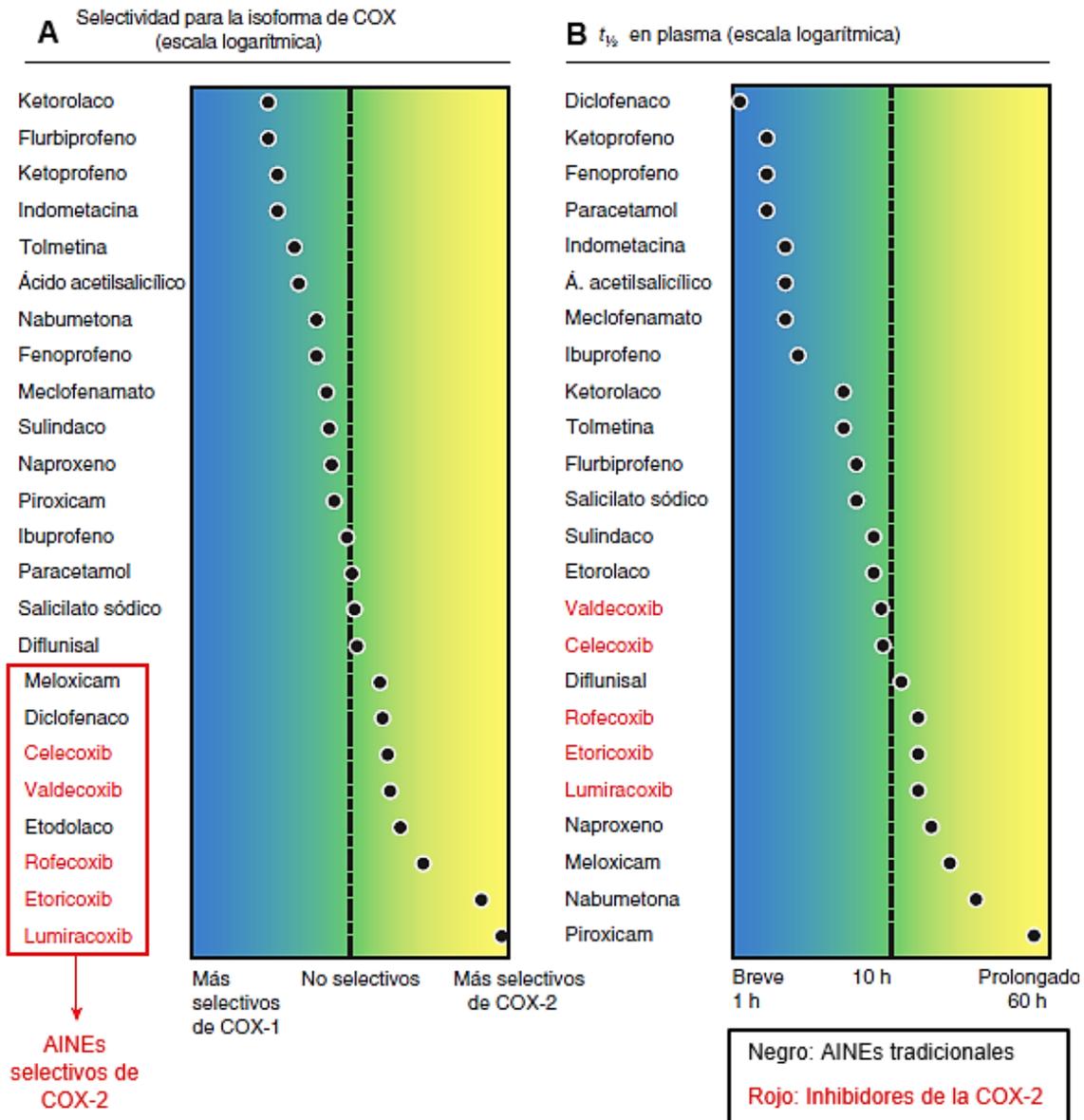


Figura 9.A. Clasificación de los AINEs según su selectividad para la isoforma de la ciclooxigenasa. B. Clasificación de los AINEs según su semivida plasmática (54).

El principal mecanismo de acción de los AINEs consiste en inhibir a la sintasa de endoperoxidasas de prostaglandinas G/H (PG/H sintasa), coloquialmente denominada ciclooxigenasa (COX), lo que altera la vía sintética de los prostanoïdes,

término que engloba a las prostaglandinas, la prostaciclina y los tromboxanos (figura 10) (53–55).

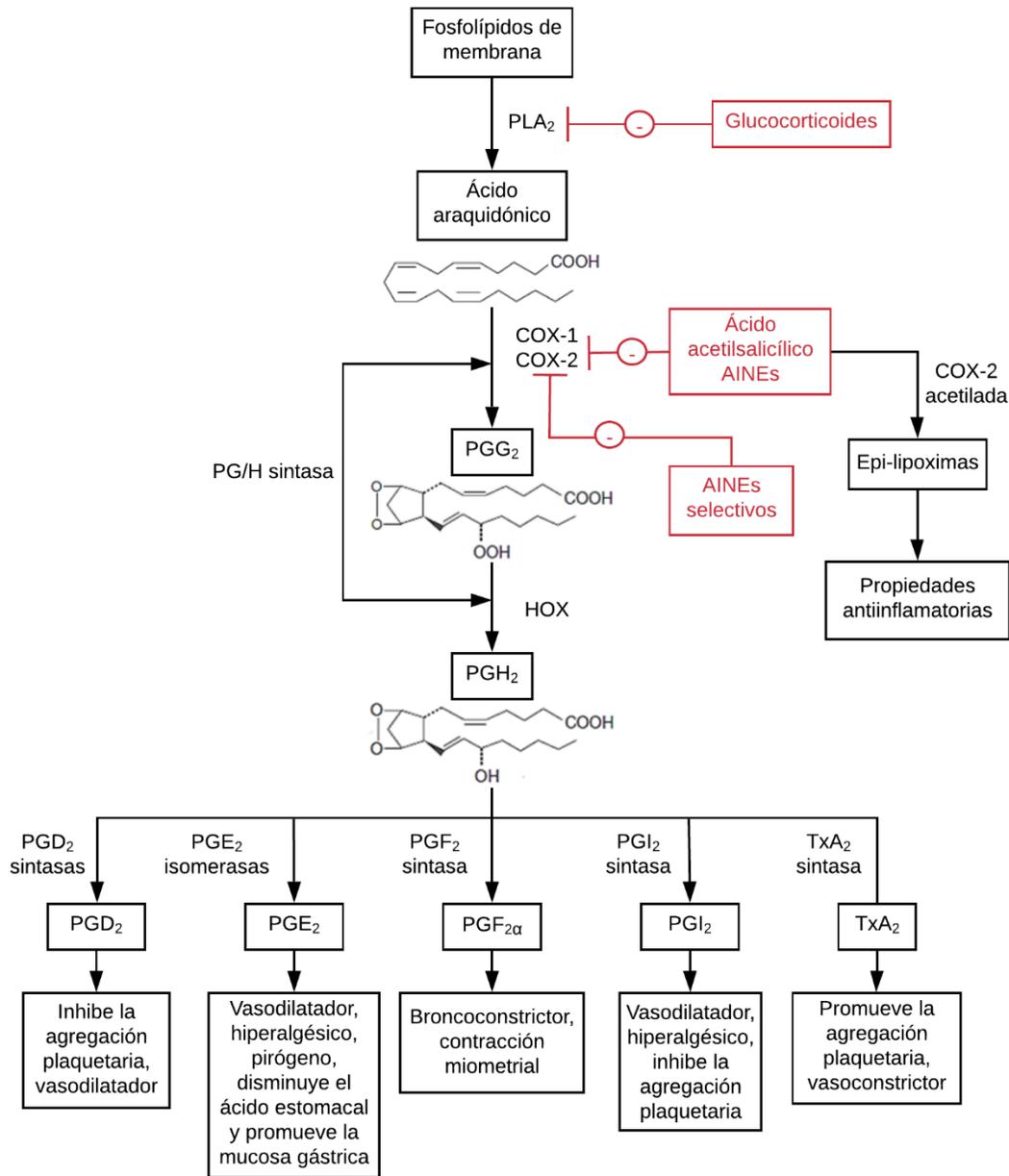


Figura 10. Síntesis de prostaglandinas. Se inicia cuando la fosfolipasa A₂ (PLA₂) hidroliza los enlaces éster de los fosfolípidos de membrana, liberando ácido araquidónico (AA), un ácido graso insaturado de 20 átomos de carbono que contiene cuatro dobles enlaces. A continuación, la sintasa de endoperoxidasas de prostaglandinas G/H (PG/H sintasa) presenta dos actividades, primero actúa como una ciclooxigenasa (COX) al incorporar dos moléculas de oxígeno a la cadena de AA para generar la endoperoxidasa cíclica de prostaglandina G₂ (PGG₂); y después como una hidroxiperoxidasa (HOX) que reduce PGG₂ a PGH₂. Este último intermediario químico inestable es transformado por isomerasas y sintasas de manera específica para cada tipo celular en prostanooides con funciones particulares (57–59).

Existen diferencias importantes en la regulación y expresión de las dos isoformas de la ciclooxigenasa (53–55):

- COX-1: Es una enzima constitutiva que se expresa de manera inespecífica en la mayoría de los tejidos, incluidas las plaquetas. Tiene una función de “mantenimiento”, de modo que participa en la regulación de los procesos celulares normales (como la citoprotección gástrica, la homeostasis vascular, la agregación plaquetaria y la autorregulación del flujo sanguíneo renal), y es estimulada por hormonas o factores de crecimiento.

Una enzima originalmente denominada COX-3 es una variante de COX-1 denotada COX-1b, su papel no está claro y sigue siendo controvertido, se ha encontrado con mayor abundancia en la médula espinal y cerebro.

- COX-2: Es una enzima normalmente indetectable en la mayoría de los tejidos, no obstante se expresa constitutivamente en el cerebro, riñones, huesos y probablemente en el sistema reproductor femenino. Durante los estados de inflamación es inducida por mediadores como las citocinas, o experimentalmente en respuesta a estímulos mitogénicos. Su expresión es inhibida por glucocorticoides.

En consecuencia, se piensa que la inhibición de la COX-1 por los AINEs tradicionales contribuye a los efectos adversos (particularmente los que afectan el tubo digestivo), mientras que la inhibición de la COX-2 se relaciona con las acciones antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas (54,55).

Todos los AINEs actúan como inhibidores competitivos reversibles del AA y otros ácidos grasos, excepto el ácido acetil salicílico (AAS) que acetila ambas

isoformas de la COX y, por lo tanto, inhibe irreversiblemente su actividad, provocando que la síntesis de PG no pueda realizarse hasta la producción de una nueva enzima. Sin embargo, una propiedad que no comparte con la COX-1 es que la COX-2 acetilada sintetiza ácido 15(R)-hidroxieicosatetraenoico que puede ser metabolizado por la vía lipooxigenasa para generar 15-epi-lipoxima, la cual tiene potentes propiedades antiinflamatorias (figura 10). Por otra parte, el bloqueo del AAS para COX-1 es 10 veces menor que para COX-2, razón por la que se requieren dosis más altas para un efecto antiinflamatorio que para un efecto antitrombótico (53,54,60).

Otros mecanismos de acción que presentan los AINEs en concentraciones más altas son la reducción de las funciones de neutrófilos y macrófagos, como la producción de radicales superóxido y la adherencia de las células endoteliales. Además de la inhibición de PG que causan la inhibición de la apoptosis (muerte celular programada), regularizando el ciclo celular en el estado inflamatorio; un ejemplo es el sulindaco. También inhiben la transcripción dependiente del factor nuclear kappa B ($\text{NF}\kappa\text{B}$), lo que conduce a la inhibición de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y por lo tanto a la disminución de la inflamación mediada por óxido nítrico, incluida la vasoconstricción, citotoxicidad y la permeabilidad vascular (53,54).

Por lo tanto, estos fármacos tienen tres aplicaciones terapéuticas principales (54,55):

- **Inflamación:** disminuyen la síntesis de prostanoïdes predominantes en el estado agudo como la PGE₂ y la PGI₂, además de la PGD₂, lo que reduce la vasodilatación e indirectamente el edema.
- **Dolor:** bloquean la sensibilización periférica a través de la disminución de las síntesis de PGE₂ y PGI₂ encargadas de potenciar el efecto de los mediadores inflamatorios como la bradicinina y la serotonina, y disminuir el umbral para la estimulación de los nociceptores. Asimismo, llevan a cabo una segunda acción a nivel central, ya que la disminución principalmente de PGE₂, reduce la excitabilidad en la transmisión neuronal del dolor a través de vías en la médula espinal. Por otra parte, el alivio de la cefalea probablemente sea la consecuencia de la reducción de la vasodilatación.
- **Fiebre:** disminuyen la síntesis de PGE₂ y en consecuencia, el incremento en la temperatura corporal por el hipotálamo.

A pesar de sus beneficios que representan los AINEs respecto a los opioides, pueden llegar a presentar algunos efectos secundarios que se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Efectos secundarios de los AINEs (16,54,55,61,62).

Sistema u órgano	Efecto secundario	Descripción	Precauciones y contraindicaciones	Prevención y manejo
GI	Dispepsia, ulceración gástrica ^a , anemia ^b , hemorragia ^a	Son consecuencia de la supresión de PGI ₂ y PGE ₂ , encargadas de inhibir la secreción ácida y aumentar el flujo sanguíneo y la secreción de moco citoprotector	Precauciones: <ul style="list-style-type: none"> • Adultos mayores • Antecedentes de enfermedad GI • Uso de esteroides y/o anticoagulantes 	Administrar agentes gastroprotectores Evitar AINEs no selectivos en pacientes con enfermedad activa de úlcera péptica
Renal	Empeoramiento moderado de la hipertensión subyacente, hipercalemia, hiponatremia, edema, insuficiencia o enfermedad renal aguda	La inhibición de la síntesis de PG lleva a la reducción de la secreción de renina y aldosterona, y a una mayor actividad de la vasopresina	Precauciones: <ul style="list-style-type: none"> • Adultos mayores • Nefropatía crónica, hipertensión, diabetes, cirrosis, hipovolemia • Uso de IECA y diuréticos 	Suspender del medicamento. Para pacientes de alto riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • Usar dosis bajas • Monitorear la función renal • Evitar la indometacina
CV	Infarto de miocardio ^b , accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, hipertensión, trombosis ^b	Relacionados con la supresión de la secreción de renina activada por PG Depende de la dosis y del tiempo	Contraindicados inmediatamente después de un bypass de la arteria coronaria	Usar la dosis efectiva más baja por el periodo más breve posible
Hígado	Elevación de transaminasas, hepatotoxicidad	Puede ser provocado por sobredosis, principalmente de paracetamol	Precauciones: <ul style="list-style-type: none"> • Alcohólicos • Antecedentes de hepatopatía 	Monitoreo basal y periódico de las enzimas de la función hepática
Plaquetas	Inhibición de la agregación plaquetaria ^a , tiempos prolongados de protrombina ^a	Debido a la inhibición de la síntesis de TxA ₂	Contraindicaciones: <ul style="list-style-type: none"> • Coagulopatía • Trombocitopenia Los pacientes quirúrgicos tienen un alto riesgo	Usar AINEs selectivos en pacientes de alto riesgo Cambiar a un AINE salicilato no acetilado
Immune	Reacciones de hipersensibilidad (rinitis, asma, urticaria)	Múltiples causas, incluyendo la hipersensibilidad al AAS que se relaciona con la desviación del metabolismo de AA a lipooxigenasa	Pacientes sensibles al AAS pueden presentar sensibilidad cruzada a otros AINEs	Monitorear signos de hipersensibilidad Se recomiendan los antagonistas del receptor de leucotrienos

Continúa en página 38.

Continuación de tabla 2.

SNC	Cefalea, mareos, confusión, hiperventilación (salicilatos), tinnitus	Relacionados con la estimulación de la ZGQ	Precauciones: <ul style="list-style-type: none"> • Adultos mayores • Uso de medicamentos que actúan en el SNC 	Disminuir la dosis Si la disfunción persiste, suspender
-----	--	--	---	---

^a Los efectos secundarios disminuyen con los AINEs selectivos de la COX-2. ^b Con la excepción de AAS en dosis bajas. AA, ácido araquidónico; AAS, ácido acetilsalicílico; AINE, analgésico antiinflamatorio no esteroideo; CV, cardiovascular; GI, gastrointestinal; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; PG, prostaglandinas; SNC, sistema nervioso central; TxA₂, tromboxano sintasa; ZGQ, zona gatillo quimiorreceptora.

Las diferencias en el riesgo de presentar efectos secundarios también se han atribuido a la variedad de características farmacocinéticas de los AINEs como resultado de su diversidad química, no obstante comparten algunos aspectos. Todos los AINEs son ácidos orgánicos débiles, excepto la nabumetona, que es un profármaco de tipo cetona que se convierte en un derivado del ácido acético in vivo. La mayoría se absorben por completo y las concentraciones plasmáticas se alcanzan en 2 a 3 horas, aunque su ingestión con alimento a veces demora la absorción y disminuye su biodisponibilidad. Se unen con intensidad a las proteínas plasmáticas (95 a 99%), generalmente a albúmina, esto a menudo depende de la concentración del fármaco y es saturable en el rango de dosis normal, por lo que pacientes con hipoalbuminemia pueden tener altas concentraciones libres en suero. Presentan una amplia distribución en todo el cuerpo, incluyendo el líquido sinovial y el SNC, en este último los fármacos muy lipófilos como el celecoxib alcanzan concentraciones suficientes para ejercer un efecto analgésico. Sufren transformaciones hepáticas por mecanismos de fase I a través de las enzimas CYP3A o CYP2C8, 2C9 y 2C19, seguidos por mecanismo de fase II, y otros por glucuronidación directa. Las vías de eliminación suelen implicar la oxidación o la

hidroxilación. En el caso del paracetamol en sobredosis, cuando las enzimas hepáticas que catalizan las reacciones normales de conjugación se saturan, es oxidado en el metabolito tóxico *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina, que se acumula y provoca necrosis hepática y de los túbulos renales. La excreción renal es la principal vía de eliminación, en algunos casos, por ejemplo los derivados del ácido propiónico, naproxeno y ketoproxeno, los metabolitos glucurónido pueden hidrolizarse de nuevo en el fármaco original cuando el metabolito no se excreta debido a insuficiencia renal (53,54,56).

En la tabla 3 se presentan algunos analgésicos no opioides, sus aplicaciones terapéuticas, vías de administración, dosis máxima diaria, farmacocinética, principales efectos secundarios y algunas observaciones, según su clasificación química.

Tabla 3. Características de los principales analgésicos no opioides (53,54,63–66).

Fármaco	Aplicaciones terapéuticas	Vías de administración	Dosis máxima por día	Aspectos farmacocinéticos	Principales efectos secundarios	Observaciones
Ácidos salicílicos						
Ácido acetilsalicílico	AR, OA, EA, AGA Analgésico Anttiinflamatorio Antipirético Tromboproláctico	Oral Tópico	4000 mg	$t_{\text{máx}}^a$: 1 h Unión a proteínas: 80-90% Metabolitos ^b : Ác. salicílico $t_{1/2}^c$: 2-3 h	Efectos de la clase de AINEs ^d Inhibe irreversiblemente el funcionamiento de las plaquetas (7-10 días)	AINE estándar Contraindicado en niños o adolescentes para infecciones virales con o sin fiebre
Ácidos acéticos						
Indometacina	Dolor moderado a severo OA, AR, EA, AGA, dorsalgia	Oral IV Rectal	150 mg	$t_{\text{máx}}$: 1-2 h Unión a proteínas: 90% Metabolitos: O-desmetilación; sin cambio (20%) $t_{1/2}$: 2.5 h	Efectos de la clase de AINEs Asociado con efectos sobre el SNC en comparación con otros AINEs	Uso limitado debido a los efectos secundarios (potenciales efectos inhibitorios sobre la síntesis renal de PG) 10-40 veces más potente que AAS
Sulindaco	OA, AR, EA, AGA, dorsalgia	Oral	400 mg	$t_{\text{máx}}$: 1-2 h; 8 h para el metabolito sulfuro; circulación enterohepática Metabolitos: sulfona y conjugados (30%); sulindaco y conjugados (25%) $t_{1/2}$: 7 h; 18 h para el metabolito	Efectos de la clase de AINEs Asociado con inflamación hepática en comparación con otros AINE	Menor riesgo de neuropatía De elección en insuficiencia renal Metabolitos de sulindaco implicados en la formación de cálculos renales

Continúa en página 41.

Continuación de tabla 3.

Ketorolaco	Tratamiento a corto plazo (<5 días) del dolor agudo moderadamente intenso que requiere analgesia a nivel de opioides Antiinflamatorio deficiente	Oral IV IM Oftálmico	120 mg	$t_{m\acute{a}x}$: 30-60 min Unión a proteínas: 99% Metabolitos: Conjugado de glucurónido $t_{1/2}$: 4-6h	Efectos de la clase de AINEs No se recomienda para dolor leve o crónico	Tiene un efecto ahorrador de opioides (30 mg IV = 10 mg de morfina IM)
Diclofenaco	OA, AR, EA, dismenorrea primaria	Oral IM Gel tópico Oftálmico	150 mg	$t_{m\acute{a}x}$: 15-30 min Unión a proteínas: 99% Metabolitos: Glucurónido y sulfuro $t_{1/2}$: 1-2 h	Efectos de la clase de AINEs Menor riesgo de efectos GI Evitar su uso en pacientes con porfiria	Más potente que AAS Interactúa con medicamentos inhibidores o inductores de CYP2C9
Ácidos propiónicos						
Ibuprofeno	Dolor leve a moderado, incluido el asociado con el resfriado común, cefalea, odontalgia, mialgia, dorsalgia, dismenorrea y artritis Antiinflamatorio Antipirético	Oral Rectal	Agudo: 3200 mg; crónico: 2400 mg	$t_{m\acute{a}x}$: 15-30 min Unión a proteínas: 99% Metabolitos: Conjugados de metabolitos de hidroxilo y carboxilo $t_{1/2}$: 2-4 h	Efectos de la clase de AINEs	Menos efectos GI que otros AINE no selectivos La dosis de 200-400 mg tiene un efecto analgésico comparable con 650 mg de AAS Corta duración del efecto Alternativa al Naproxeno en pacientes sin riesgo CV

Continúa en página 42.

Continuación tabla 3.

Naproxeno	AR, OA, EA, tendinitis, bursitis, AGA, dismenorrea primaria	Oral	Naproxeno: agudo 1250 mg; crónico 1000 mg Naproxeno sódico: agudo 1375 mg; crónico 1100 mg	t _{máx} : 1 h Unión a proteínas: 99% (menos en ancianos) Metabolitos: 6-desmetil y otros metabolitos t _{1/2} : 14 h	Efectos de la clase de AINEs Disminución de la unión a proteínas y retraso de la excreción aumentan el riesgo de toxicidad en ancianos	Las dosis altas pueden tener menos toxicidad CV que dosis comparables con otros AINE Naproxeno sódico tiene una absorción e inicio de efecto más rápidos que naproxeno Mayor potencia analgésica que AAS
Ácidos antranílicos						
Etofenamato	AR, EA, OA, AGA, dolor en tejidos blandos del sistema locomotor (lumbalgia, ciática) Dolor agudo, postoperatorio y cólico renal	IM Crema dérmica Gel tópico	1000 mg	t _{máx} : 6 h Unión a proteínas: 98-99% Metabolitos: Se hidroxila y luego se conjuga t _{1/2} : 7-9 h IM	Efectos de la clase de AINEs	No administrar más de 3 ampolletas de 2mL en total por ciclo de tratamiento
Ácidos enólicos						
Piroxicam	Manejo agudo y a largo plazo de OA y AR Dolor postoperatorio	Oral Gel tópico IM	20 mg	t _{máx} : 3-5 h Unión a proteínas: 99% Metabolitos: Se hidroxila y luego se conjuga t _{1/2} : 45-50 h	Efectos de la clase de AINEs Se sugiere gastroprotección farmacológica concurrente	Opción de acción prolongada para el tratamiento del dolor crónico e inflamación con poca respuesta a otros AINEs

Continúa en página 43.

Continuación de tabla 3.

Ácido nicotínico						
Clonixinato de lisina	Analgésico y antiinflamatorio Dolor agudo y crónico Dolor postoperatorio Odontalgias y periodontitis	Oral IV IM	800 mg	t _{máx} : 1 h Metabolitos: hidroxilatos e hidroximetilados t _{1/2} : 2 h	Ocasionalmente náuseas, mareo y somnolencia de carácter leve y transitorio	Dosis de 300mg de clonixinato de lisina son equipotentes a 6 mg de morfina No altera los tiempos de sangría Aumenta el efecto de hipoglucemiantes orales
Pirazolona						
Metamizol (Dipirona)	Dolor leve a moderado, AGA Antipirético	Oral IM IV Rectal	4000 mg (oral) 5000 mg (IM, IV) 1200 mg (rectal)	t _{máx} : 1-2 h Unión a proteínas: 58% Metabolitos: Aminoantipirina t _{1/2} : 7-9 h	Efectos de la clase de AINEs	Relajante de músculo liso (dolor cólico) Menor gastrolesividad
Sulfonamidas (diarilheterocíclicos)						
Celecoxib	OA, AR, ARJ, EA, dismenorrea primaria Dolor postoperatorio	Oral	400 mg	t _{máx} : 2-4 h Unión a proteínas: 97% Metabolitos: Ác. Carboxílico y se conjuga con glucurónido t _{1/2} : 6-12 h	Efectos de la clase de AINEs Riesgo CV y renal relacionado con la dosis	Reducción relativa de la toxicidad GI comparada con otros AINEs No inhibe la agregación plaquetaria
Etoricoxib	OA, AR, EA, AGA. Dolor postoperatorio moderado a severo asociado con cirugía dental y abdominal ginecológica	Oral	60 mg (dolor crónico e inflamación) 120 mg (dolor agudo hasta por 8 días)	t _{máx} : 1 h Unión a proteínas: 92% Metabolitos: 6- carboxílico t _{1/2} : 10 días	Efectos de la clase de AINEs Riesgo CV relacionado con la dosis	No inhibe la agregación plaquetaria

Continúa en página 44.

Continuación de tabla 3.

Paraaminofenol						
Acetaminofen	Dolor leve a moderado debido a múltiples causas, incluyendo cefalea, odontalgia, mialgia, dorsalgia, dismenorrea, artritis, resfriado común Antipirético	Oral Rectal	3000 mg	$t_{m\acute{a}x}$: 30-60 min Unión a proteínas: 10-25% Metabolitos: Conjugados de glucurónido (60%), conjugados de ác. sulfúrico (35%) $t_{1/2}$: 2-3 h	Sobredosis aguda: necrosis hepática (daño hepático) Sobredosis crónica: toxicidad hepática, nefrotoxicidad, trombocitopenia La dosis <2000 mg/día no aumenta el riesgo de complicaciones GI graves	No tiene actividad antiinflamatoria No altera el funcionamiento plaquetario Efectos analgésicos y antipiréticos comparables a la aspirina Útil en pacientes intolerantes a AINES y para el control de la fiebre en niños

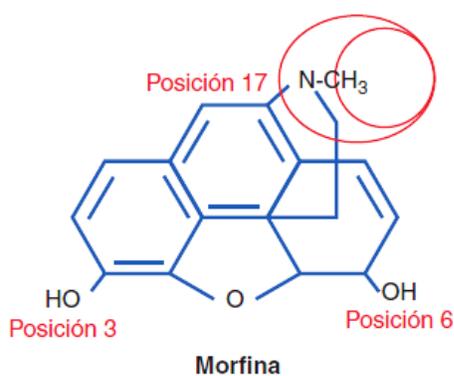
^a Tiempo transcurrido hasta que se alcanza la concentración plasmática máxima del fármaco después de una sola dosis. En general, la comida retrasa la absorción pero no disminuye la concentración máxima. ^b La mayor parte de los AINEs experimentan metabolismo hepático y los metabolitos son excretados en la orina. Se enumeran los principales metabolitos o vías de eliminación. ^c Se enumera la semivida típica para las dosis terapéuticas. ^d Se muestran en la tabla 2. AAS, ácido acetilsalicílico; AGA, artritis gotosa aguda; AR, artritis reumatoide; ARJ, artritis reumatoide juvenil; CV, cardiovascular; EA, espondilitis anquilosante; GI, gastrointestinal; IM, intramuscular; IV, intravenoso; OA, osteoartritis; $t_{m\acute{a}x}$, tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima; $t_{1/2}$, tiempo de vida media plasmática.

ii) Analgésicos opioides

Los opioides constituyen el segundo y tercer peldaño de la escalera analgésica propuesta por la OMS (figura 6), por lo que representan la clave para el manejo del DPO en aquellos procedimientos que causan dolor moderado a severo. El término opioide se refiere a las sustancias endógenas o sintéticas que producen efectos similares al opio, una palabra derivada del griego *opos* o “jugo”, que hace alusión a una sustancia blanca que se encuentra en la cápsula de la amapola o adormilera (*Papaver somniferum*) de donde se obtienen los opiáceos, una vez que se ha convertido en una goma parda. Los alcaloides que se encuentran en el opio pueden dividirse en dos clases químicas diferentes, los fenantrenos (por ejemplo, morfina, codeína, tebaína) y las benzilisoquinolinas (por ejemplo, papaverina y noscapina). La morfina es el alcaloide predominante del opio y fue extraída por cristalización en 1806 por el farmacéutico alemán, Friedrich Wilhelm Sertüner (43,67,68).

Sin embargo, la necesidad de ampliar las opciones terapéuticas promovió el desarrollo de derivados semisintéticos de la morfina (oximorfona, hidromorfona, diacetilmorfina), de la tebaína (oxicodona, buprenorfina) y de la codeína (tramadol); así como de derivados sintéticos, entre ellos los morfianos (levorfanol, nalbufina, naloxona, naltrexona), las fenilheptilaminas (metadona, propoxifeno) y las fenilpiperidinas (meperidina, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo) (23,67).

La estructura química de la morfina es un derivado del fenantreno que posee dos anillos planos y dos anillos alifáticos que le confieren una estructura en “T”. Las sustituciones sobre los grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 6, o sobre el grupo nitrogenado en la posición 17 (sustituyentes voluminosos proveen actividad antagonista a la molécula), permiten constituir nuevas moléculas (figura 11).



Nombre del opioide	Radical y posición		
	3	6	17
Morfina	-OH	-OH	-CH ₃
Heroína	-OCOCH ₃	-OCOCH ₃	-CH ₃
Hidromorfona	-OH	=O	-CH ₃
Codeína	-OCH ₃	-OH	-CH ₃
Oxicodona	-OCH ₃	=O	-CH ₃
Nalbufina	-OH	-OH	-CH ₂
Buprenorfina	-OH	-OCH ₃	-CH ₂
Naloxona	-OH	=O	-CH ₂ CH=CH ₂
Naltrexona	-OH	=O	-CH ₂

Figura 11. Estructura general de los opioides (69)

En la actualidad se acepta la existencia de cuatro receptores de opioides: MOP (μ , μ), KOP (κ , κ), DOP (δ , δ) y NOP (orphanin opioid receptor like-1, ORL₁). Todos ellos se encuentran acoplados a los mismos tipos de proteína G ($G_{i/o}$), y por consiguiente al unirse con un opioide activan un espectro similar de

mecanismos de acción celular que conducen a una reducción de la excitabilidad neuronal (figura 12) (10,67,69):

- A nivel presináptico inhiben la abertura de canales de calcio dependientes de voltaje, reduciendo la liberación de neurotransmisores.
- A nivel postsináptico:
 - Facilitan la abertura de canales de potasio, provocando una hiperpolarización y en consecuencia, haciendo que la probabilidad de activar potenciales de acción sea menor.
 - Inhiben la adenilato ciclasa, responsable de la transformación de ATP en adenosina-monofosfato cíclico (AMPc), implicado en la activación de la proteína cinasa A (PKA), relacionada con la activación de la proteína de unión al elemento de respuesta de AMPc (CREB), un factor de transcripción que a través de alteraciones en la expresión génica, regula numerosos procesos celulares, entre ellos la dependencia. En última instancia, al no ser activada la PKA, ésta no facilitará la sensibilización del receptor AMPA (α -3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionico) que abre un canal de sodio, lo que contribuye a la aparición de sensibilización central e hiperalgesia postquirúrgica a nivel central.

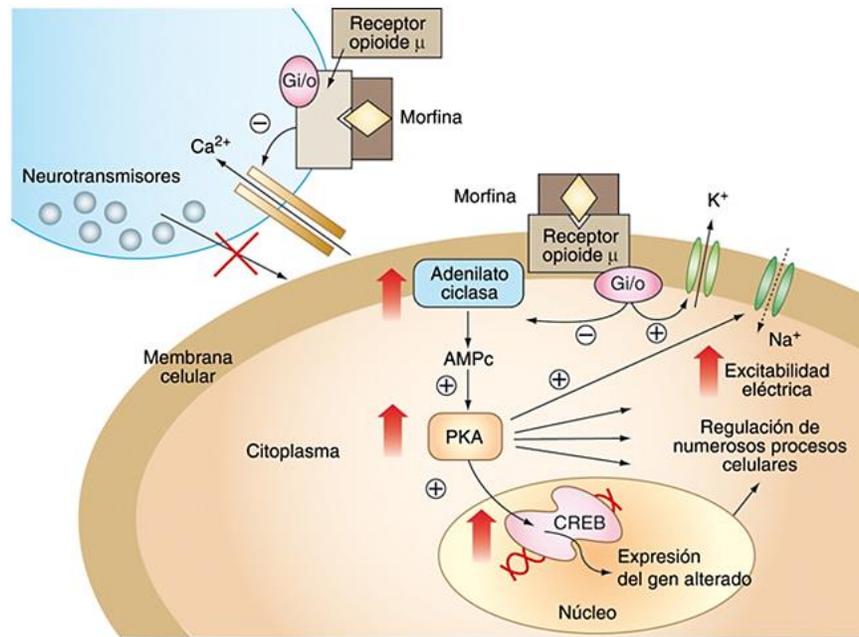


Figura 12. Acciones de los opioides a nivel celular. AMPc, adenosina-monofosfato cíclico; PKA, proteína cinasa A; CREB, proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc; Ca, calcio; Na, sodio; K, potasio (69).

Además, tienen distribuciones anatómicas heterogéneas, por un lado los receptores opioides clásicos se expresan en el encéfalo, la médula espinal y una variedad de tejidos periféricos, incluyendo el tejido vascular, cardíaco, vías respiratorias, pulmones, intestino y varias células inmunitarias/inflamatorias; y por otro lado los receptores NOP se ubican en gran medida en el SNC y en diversas células periféricas como los basófilos, las células endoteliales y los macrófagos (10,67). Como resultado, al ser activados dan lugar a diferentes respuestas funcionales (tabla 4) (10):

- Los MOPr abren canales de potasio y son responsables de la mayoría de los efectos analgésicos de los opioides y de algunos de sus efectos secundarios.
- Los DOPr también abren canales de potasio e inducen analgesia, aunque pueden ser proconvulsiantes.

- Los KOPr contribuyen a la analgesia espinal y pueden inducir sedación, disforia y alucinaciones.
- Los NOPr determinan un efecto antiopioide (supraespinal), analgesia (espinal), inmovilidad y deterioro del aprendizaje.

Tabla 4. Efectos funcionales asociados a los principales tipos de receptores opioides (10).

Efectos funcionales	Receptores			
	MOP	DOP	KOP	NOP
Analgesia				
Supraespinal	+++	¿-?	-	Antiopioide ^a
Espinal	++	++	+	++
Periférica	++	-	++	-
Depresión respiratoria	+++	++	-	-
Constricción pupilar (miosis)	++	-	+	-
Motilidad gastrointestinal reducida	++	++	+	-
Euforia	+++	-	-	-
Disforia y alucinaciones	-	-	+++	-
Sedación	++	-	++	-
Catatonía	-	-	-	++
Dependencia física	+++	-	-	-

^a Originalmente se consideraba que los agonistas de los receptores ORL₁ producían nocicepción o hiperalgnesia, aunque más tarde se demostró que revierten los efectos analgésicos de los agonistas de los receptores μ endógenos y exógenos.

De esta manera, los efectos farmacológicos de los opioides no son únicamente consecuencia de su selectividad sino también de su actividad en los diferentes tipos de receptores. Así, algunos fármacos se distinguen como agonistas (por ejemplo la etorfina, el fentanilo y la metadona); como agonistas-antagonistas mixtos, de los que se distinguen los agonistas parciales (agonistas de receptores μ con menor eficacia intrínseca, por ejemplo la buprenorfina y la pentazocina) y los agonistas-antagonistas mixtos (tienen efectos agonistas en un receptor y efectos antagonistas en otro); o como antagonistas (por ejemplo la naloxona y la naltrexona), lo que determina un complejo cuadro farmacológico (10).

Después de la administración sistémica de los opioides, parecen presentar acciones analgésicas (10,67):

- A nivel supraespinal: los opioides con acción limitada a la sustancia gris periacueductal (SGP) pueden alterar la dimensión sensorial-afectiva del dolor.
- A nivel espinal: pueden actuar presinápticamente en las neuronas primarias para inhibir la liberación de varios neurotransmisores, o postsinápticamente, para disminuir la excitabilidad de las neuronas de segundo orden en el asta dorsal.
- A nivel periférico: algunos opioides inhiben la descarga de las terminaciones nerviosas aferentes en la periferia, particularmente durante la inflamación en donde la expresión de receptores opioides por parte de las neuronas sensitivas está incrementada.

Otros usos terapéuticos de los opioides son como antitusígenos, ya que tienen efecto directo sobre el centro tusígeno del bulbo raquídeo; en este sentido, el dextrometorfano no presenta afinidad por los receptores opioides y su efecto no se antagoniza con naloxona. También se encuentran disponibles fármacos como la codeína y la folcodina que suprimen la tos en dosis subanalgésicas, pero inducen estreñimiento como efecto adverso.

A diferencia de sus aplicaciones terapéuticas, los opioides llegan a ocasionar efectos secundarios, no obstante la evaluación de su gravedad y curso temporal son importantes para definir si el opioide es el principal responsable de los signos y síntomas. En la tabla 5 se describen los efectos secundarios más significativos, así

como los grupos de pacientes en lo que se debe tener precaución, su prevención y su manejo (10,67).

Tabla 5. Efectos secundarios de los opioides agonistas (10,16,67,70).

Efecto secundario	Descripción	Precauciones	Prevención y manejo
Hiperalgnesia	Se manifiesta como una menor respuesta analgésica a una determinada dosis de opioide (no confundir con tolerancia) Es posible que se afecten la activación de los receptores de NMDA y a la PKC	Pacientes con exposición prolongada a opioides	Puede reducirse con ketamina (antagonista del receptor de NMDA), propofol, agonistas de los receptores α -adrenérgicos e inhibidores de la COX-2 Cambiar de opioide, la metadona es un antagonista débil del receptor de NMDA
Euforia	Sensación de placer y bienestar, mediada por receptores μ , en tanto que la activación de receptores κ produce disforia y alucinaciones	Pacientes con ansiedad o sin tratamiento previo	La terapia debe incorporar una dosificación más cautelosa y una mayor monitorización
Sedación	Puede variar desde una leve falta de atención o fatiga, hasta confusión desorientación, deterioro grave de la memoria o extrema confusión y delirio Es más común al iniciar o al escalar la dosis	Adultos mayores Pacientes con demencia, encefalopatías o tumores cerebrales Pacientes con antidepresivos, antihistamínicos y ansiolíticos	Enfoque general ^a más: <ul style="list-style-type: none"> Suspender otros medicamentos no esenciales con efectos sedantes Considerar el uso de psicoestimulantes (para pacientes con dolor maligno, metilfenidato, y con dolor no maligno, modafinilo) La naloxona no debe usarse a menos que haya un compromiso respiratorio
Depresión respiratoria	Se asocia a: <ul style="list-style-type: none"> Inhibición de la generación del ritmo respiratorio a través de los receptores MOP y DOP, localizados en la región ventrolateral del bulbo raquídeo Disminución de la sensibilidad de los centros respiratorios a la PCO₂ arterial, produciendo una depresión de la respuesta ventilatoria, donde el aumento del número de respiraciones por minuto es insuficiente para contrarrestar el incremento de CO₂ 	Pacientes sin tratamiento previo a los que les administran grandes dosis Pacientes con síndrome de apnea del sueño Cuando se combina con un sedante Lesión en la cabeza Trastorno pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> Buscar la causa subyacente, como un proceso agudo concurrente (embolia pulmonar, edema cerebral) Suspender los opioides hasta que se resuelva la depresión respiratoria y reinstaurar al 75% de la dosis previa^b Administrar naloxona^c únicamente a pacientes con depresión respiratoria sintomática

Continúa en página 52.

Continuación de tabla 5.

Náusea y vómito	Los opioides tienen 3 mecanismos emetógenos: <ul style="list-style-type: none"> • Estimulación directa de los quimiorreceptores en la zona emética en el área postrema del bulbo raquídeo • Mayor sensibilidad vestibular • Vaciamiento gástrico tardío 	Condiciones o tratamientos concomitantes que producen náuseas y vómitos Pacientes con gastroparesia postoperatoria	Enfoque general más: <ul style="list-style-type: none"> • Si se deben a la estimulación de la ZGQ, administrar ondansetrón, proclorperazina o hidroxicina • Si se deben a una motilidad gástrica lenta, administrar metoclopramida
Constipación	Los opioides se unen a receptores específicos en el tracto GI y el SNC para reducir la peristalsis. El consiguiente retraso del vaciamiento gástrico provoca reabsorción excesiva de agua y electrolitos, y una disminución biliar y pancreática que deshidratan las heces	Adultos mayores Inmovilidad Problemas abdominales o medicación concurrente para el estreñimiento	Enfoque general, evaluar regularmente y usar estimulantes peristálticos leves
Miosis	Los opioides bloquean la inhibición mediada por interneuronas GABAérgicas, produciendo estimulación del núcleo oculomotor y miosis	Pacientes con intoxicación No se desarrolla tolerancia a la miosis	Enfoque general. Se puede bloquear con un antagonista opioide (naloxona)
Prurito	El mecanismo es incierto, aunque la morfina causa liberación de histamina de los mastocitos, se cree que está mediado por receptores μ centrales	Pacientes con antecedente de prurito durante la administración de opioides	Enfoque general más: <ul style="list-style-type: none"> • Usar antihistamínicos como agentes de primera línea • Considerar la administración de difenhidramina • Las dosis bajas de antagonistas opioides (nalmefeno, nalbufina) son efectivas en el entorno postoperatorio
Convulsiones	Por lo común ocurren solo con dosis muy superiores a las necesarias para producir analgesia	Pacientes con síndrome de abstinencia en adultos y en recién nacidos hijos de dependientes de opioides	Enfoque general Se ha sugerido la reducción gradual de la dosis y tratamiento de los síntomas con anticonvulsionantes y anestésicos

Continúa en página 53.

Continuación de tabla 5.

Retención urinaria	Los agonistas opioides aumentan el tono del esfínter de la vejiga urinaria al ejercer un efecto periférico sobre los nervios de la vejiga La unión directa a receptores opioides espinales puede contribuir a la relajación total de la vejiga	Pacientes con insuficiencia renal	No se han encontrado estrategias preventivas El tratamiento inicial consiste en cateterismo de la vejiga Reducir opioides y medicamentos con efectos anticolinérgicos Los antagonistas opioides pueden revertir la retención urinaria, pero también la analgesia
--------------------	---	-----------------------------------	---

^aEl enfoque general para manejar los efectos secundarios consiste en cambiar la dosis o la ruta de administración, probando un medicamento diferente de la misma clase, o agregando un medicamento que contrarreste el efecto. ^bLos incrementos de la dosis deben ser relativamente pequeños (25-50%) y en intervalos de tiempo suficientes para observar los efectos de una dosis a concentraciones de fármaco en estado estacionario. ^cPara pacientes en coma, colocar el tubo endotraqueal antes de administrar naloxona. Además, titular cuidadosamente la naloxona para evitar abstinencia, convulsiones y dolor intenso. GI, gastrointestinal; CO₂, dióxido de carbono; NMDA, N-metil-D-aspartato; PCO₂, presión parcial de dióxido de carbono; PKC, proteína cinasa C; SNC, sistema nervioso central; ZGQ, zona gatillo quimiorreceptora.

Existen dos fenómenos que representan los obstáculos más relevantes en la farmacoterapia de los analgésicos opioides, la tolerancia y la dependencia.

La tolerancia es la pérdida de la eficacia ante el incremento de la dosis necesaria para producir un determinado efecto farmacológico y se desarrolla en unos pocos días durante la administración prolongada. Para evitarse, a menudo se utiliza en la clínica la rotación de fármacos; cabe mencionar que puede haber tolerancia cruzada entre opioides que actúan en un mismo receptor, pero no entre fármacos que actúen en receptores diferentes. (10,70).

La dependencia física es un estado de adaptación fisiológica donde el retiro brusco del fármaco o la administración de un antagonista desencadenará los efectos del síndrome de abstinencia y que se manifiesta clínicamente como malestar gastrointestinal (cólicos, diarrea, náuseas y/o vómitos), síntomas seudogripales (lagrimeo, rinorrea, diaforesis, escalofríos y piloerección), excitación del SNC

(midriasis, hipertensión leve y taquicardia, ansiedad e irritabilidad, insomnio, agitación, temblor y, con menos frecuencia, temperatura baja y sensibilidad táctil), entre otros. Una regla general es que la aparición de síntomas ocurre después de dos o tres veces la vida media del opioide retirado. Para su manejo pueden usarse agonistas del receptor μ de acción prolongada como metadona y buprenorfina. Algunos analgésicos opioides, tales como codeína, pentazocina, buprenorfina y tramadol, tienen menos tendencia a producir dependencia (10,71).

En cuanto a la farmacocinética de los opioides, la mayoría de éstos se absorben mal en el tubo digestivo con una biodisponibilidad del 35% (por ejemplo morfina) al 80% (por ejemplo, oxicodona), por lo que para proporcionar un efecto analgésico inmediato se suele utilizar la administración intravenosa, en comparación con las vías intramuscular y subcutánea que presentan un retraso de 15 a 20 minutos. Solo las sustancias altamente lipofílicas como el fentanilo y la buprenorfina pueden administrarse a través de las vías sublingual, nasal y transdérmica. En tanto que los opioides menos ionizados (compuestos lipofílicos como el fentanilo), penetran las estructuras del SNC con mayor facilidad que los más ionizados (compuestos hidrófilos como la morfina), cuando son administrados por vía intratecal o epidural.

A pesar de que todos los opioides se unen a las proteínas plasmáticas con diversa afinidad, los fármacos salen rápidamente del compartimento sanguíneo y se localizan en concentraciones máximas en tejidos que tienen alta perfusión, como cerebro, pulmones, hígado, riñones y bazo. Sin embargo, la acumulación de opioides en el tejido graso puede ser importante, en particular después de la

administración continua de aquellos altamente lipófilos que se degradan lentamente, como el fentanilo. La semivida plasmática de la mayor parte de análogos de la morfina es de 3 a 6 horas.

Los fármacos morfínicos en general experimentan un considerable metabolismo hepático, donde son inactivados comúnmente por glucuronidación en los grupos 3- y 6-OH. Una excepción es la morfina, cuyo metabolito morfina-6-glucurónido es mucho más activo como analgésico que el compuesto original, y la morfina-3-glucurónido es neurotóxico; ambos se excretan por la orina, lo que implica una reducción de la dosis en caso de insuficiencia renal. Los glucurónidos también llegan al intestino por medio de la excreción biliar y allí son hidrolizados, lo que hace que la mayor parte de la morfina sea reabsorbida (circulación enterohepática).

Los análogos que carecen de un grupo hidroxilo libre en la posición 3 (diamorfina, codeína) son convertidos en morfina, responsable de toda o parte de su actividad farmacológica (10,23,67,68).

En la tabla 6 se presentan las características de los principales analgésicos opioides.

Tabla 6. Características de los principales analgésicos opioides (10,65).

Fármaco	Aplicaciones terapéuticas	Vías de administración	Aspectos farmacocinéticos	Principales efectos secundarios	Observaciones
Morfina	Muy utilizada en los dolores agudos y crónicos	Oral, incluida una forma de liberación mantenida Parenteral ^a Intratecal	$t_{1/2}^b$: 3-4 h Se convierte en un metabolito activo (morfina 6-glucoronido)	Sedación Depresión respiratoria Estreñimiento Náuseas y vómitos Prurito (liberación de histamina) Tolerancia y dependencia Euforia	La tolerancia y los efectos de la abstinencia no son frecuentes cuando se utiliza como analgésico
Hidromorfona	Dolor agudo y crónico	Oral Parenteral	$t_{1/2}$: 2-4 h Sin metabolitos activos	Como la morfina, pero supuestamente menos sedante	El levorfanol es similar, con mayor duración de acción
Oxicodona	Dolor agudo y crónico	Oral, incluida una forma de liberación mantenida Parenteral	$t_{1/2}$: 3-4, 5 h	Como la morfina	Los argumentos a favor de su menor potencial adictivo carecen de fundamento
Metadona	Dolor crónico Mantenimiento de los adictos	Oral Parenteral	$t_{1/2}$: >24 h Comienzo de acción lento	Como la morfina, pero con menos efecto euforizante Puede acumularse	La recuperación lenta hace que el síndrome de abstinencia se atenúe debido a su larga semivida
Buprenorfina	Dolor agudo y crónico	Sublingual Parenteral Intratecal	$t_{1/2}$: ~12 h Comienzo de acción lento Inactiva por vía oral debido al metabolismo de primer paso	Como la morfina, pero menos pronunciados La naloxona no corrige la depresión respiratoria asociada (por lo que no es adecuada para uso obstétrico) Puede desencadenar un síndrome de abstinencia de opioides (agonista parcial de receptores μ)	Útil en el dolor crónico en pacientes con sistemas de administración controlados

Continúa en página 57.

Continuación de tabla 6.

Fentanilo	Dolor agudo Anestesia	IV Epidural Parches transdérmicos	$t_{1/2}$: 1-2 h	Como la morfina	Su elevada potencia permite la administración transdérmica El sufentanilo es similar
Remifentanilo	Anestesia	Infusión IV	$t_{1/2}$: 5 min	Depresión respiratoria	Inicio y recuperación muy rápidos
Codeína	Dolor leve	Oral	Actúa como profármaco Se metaboliza a morfina y a otros metabolitos activos	Sobre todo estreñimiento No produce dependencia	Solo es eficaz en el dolor leve Se usa también como antitusígeno La dihidrocodeína es similar
Dextropropoxifeno	Dolor leve	Sobre todo oral	$t_{1/2}$: ~4h Metabolito activo (norpropoxifeno) con una $t_{1/2}$ de ~24 h	Depresión respiratoria Puede producir convulsiones (posiblemente por acción del norpropoxifeno)	Similar a la codeína Ya no se recomienda
Tramadol	Dolor agudo (sobre todo postoperatorio) y crónico	Oral IV	Buena absorción $t_{1/2}$: 4-6 h. Se distribuye en todo el organismo Unión a proteínas: 20% Excreción renal Vida media de eliminación 6 h	Mareos Puede producir convulsiones No produce depresión respiratoria	Mecanismo de acción incierto Agonista débil de los receptores opioides También inhibe la captación de monoaminas El tapentadol es similar, indicado en el dolor agudo, crónico y neuropatía diabética Dos enantiómeros: (+)-tramadol: agonista μ , inhibe recaptación de serotonina (-)-tramadol inhibe recaptación de norepinefrina

^a La mayoría de estos fármacos pueden administrarse por vía intravenosa (IV), intramuscular o subcutánea. ^b $t_{1/2}$, tiempo de vida media plasmática.

iii) Adyuvantes de la analgesia

Las opciones de la farmacoterapia del dolor comprenden no sólo AINEs y opioides, también se extienden a otros grupos farmacológicos que si bien son utilizados en una primera instancia para otras indicaciones, sus acciones complementan la analgesia debido a que incrementan su eficacia, proporcionan actividad analgésica para tipos específicos de dolor o tratan síntomas concomitantes que lo exacerban. Entre sus ventajas figura la posibilidad de ser administrados por diferentes vías, como la peridural e intratecal, y en bloqueos regionales, permitiendo disminuir las dosis de anestésicos locales y los riesgos asociados a éstos (8,67).

En la tabla 7 se presentan los fármacos adyuvantes que se emplean con mayor frecuencia en el manejo del dolor, así como la clase a la que pertenecen, su mecanismo de acción, sus indicaciones oficiales, su uso alternativo correspondiente al dolor, sus vías de administración, sus efectos secundarios y algunos comentarios que complementan la información.

Tabla 7. Características de los principales fármacos adyuvantes de la analgesia (16,65,72–76).

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicaciones	Uso en el dolor ^a	Vías de administración	Efectos secundarios	Observaciones
Anticonvulsionantes						
Gabapentina	Se une a la subunidad α -2- δ de los canales de calcio dependientes de voltaje dentro del SNC, inhibiendo la liberación de neurotransmisores excitadores (glutamato, noradrenalina, serotonina, dopamina, sustancia P)	Epilepsia	Dolor neuropático incluyendo NDP, NPH, DSR, neuropatía relacionada a VIH, dolor del miembro fantasma, profilaxis de migraña	Oral	Generalmente bien tolerada Comunes: Somnolencia, mareos, fatiga, ataxia, dolor de cabeza, temblores	Tratamiento de primera línea fuera de etiqueta para el dolor neuropático Eficacia comparativa con los ATs para NPH y NDP con menos efectos secundarios $t_{1/2}$: 6-9 h
Pregabalina	Igual que gabapentina	Epilepsia, NDP, NPH	Dolor neuropático, incluyendo NDP y NPH	Oral	Comunes: somnolencia, mareos Otros: boca seca, edema, visión borrosa, ganancia de peso	Evitar el uso concomitante de opioides $t_{1/2}$: 6-9 h
Bloqueadores de los receptores NMDA de los canales de Na⁺						
Ketamina	Bloquea canales de sodio dependientes de los receptores NMDA de glutamato	Anestesia general	Dolor neuropático (por ej., dolor del miembro fantasma), dolor por cáncer o por algún procedimiento (raramente usado)	Parenteral	Del SNC: sedación (más frecuente, se presenta a dosis bajas), ataxia, delirio, psicosis, disforia Otros: hipersalivación, taquicardia, hipertensión. Mantiene el impulso respiratorio	Raramente utilizado debido a los efectos secundarios en el del SNC Produce buena analgesia y amnesia

Continúa en página 60.

Continuación de tabla 7.

Agonista de los receptores alfa2-adrenérgicos						
Dexmedetomidina	Inhibe la liberación de noradrenalina	Anestesia general	Dolor postoperatorio	IV	GI: Náusea, vómito SNC: sedación Una dosis de carga demasiado rápida produce hipertensión	Autorizada para sedación en UCI hasta por 24 h
Corticoesteroides						
Dexametasona Prednisona Metilprednisolona	Múltiples Inducen la proteína antiinflamatoria lipocortina que inhibe la enzima fosfolipasa A ₂ , que a su vez inhibe la síntesis de prostaglandinas y productos de lipoxigenasa	Múltiples (desórdenes endócrinos, reumáticos, dermatológicos, vasculares, alérgicos, oftalmológicos, respiratorios, oncológicos y hematológicos)	Dolor relacionado al cáncer, síntomas de obstrucción intestinal, dolor relacionado con condiciones músculo esqueléticas (por ej., OA, AR, bursitis, tendinitis)	Oral IV IM	Insuficiencia adrenocortical inducida por el fármaco, enmascaramiento de signos de infección, problemas oculares (por ej., glaucoma, cataratas), aumento de la presión arterial, desequilibrios electrolíticos/fluidos corporales, mayor riesgo de infección, trastornos psiquiátricos, problemas GI (sangrado de ulceración), osteoporosis, síndrome de abstinencia por interrupción repentina	Generalmente tolerada en tratamientos a corto plazo, pero a menudo se presenta toxicidad con tratamientos prolongados a dosis altas Contraindicado en pacientes con infecciones fúngicas sistémicas o hipersensibilidad al fármaco Dexametasona se utiliza cuando no es conveniente la retención de agua (edema cerebral)

Continúa en página 61

Continuación de tabla 7.

Anestésicos locales						
Lidocaína	Bloquea el inicio y la propagación de los potenciales de acción, impidiendo el aumento de la conductancia de sodio dependiente del voltaje	Anestesia local o regional por técnicas de infiltración Anestesia regional IV	Infusión local: bloqueos nerviosos, bloqueos epidurales (por ej., dolor postoperatorio, dolor obstétrico), artroscopia Infusión IV: (raramente usada) para algunos dolores nociceptivos y neuropáticos, dolor por quemaduras	IV SC Parche transdérmico	En la administración IV, la toxicidad del SNC y CV relacionada con la dosis puede progresar a paro cardíaco, acidosis y muerte SNC: aturdimiento, mareos, somnolencia, tinnitus, temblores, convulsiones, pérdida del conocimiento CV: bradicardia, hipotensión, colapso CV La lidocaína tópica no está asociada con los mismos efectos adversos	Anestésico local más utilizado Se puede comparar con los opioides para la analgesia epidural Uso IV para el dolor reservado debido al riesgo de toxicidad Comienzo rápido, duración media, buena penetración en el tejido t _{1/2} : ~2h

^aLa mayoría de los usos son fuera de etiqueta. AR, artritis reumatoide; AT, antidepresivo tricíclico; DC, dolor de cabeza; DCNAC, dolor crónico no asociado a cáncer; DEB, dolor de espalda baja; DSR, distrofia simpática refleja; FC, frecuencia cardíaca; FDA, Food and Drug Administration; GI, gastrointestinales; IAM, infarto agudo de miocardio; IMAO, Inhibidor de la monoamina oxidasa; IV, intravenosa; NDP, neuropatía diabética periférica; NPH, neuralgia postherpética; NT, neuralgia trigeminal; OA, osteoartritis; PA, presión arterial; SNC, sistema nervioso central; SC, subcutánea; t_{1/2}, tiempo de vida media plasmática; UCI, unidad de cuidados intensivos; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

F) Guías de práctica clínica

Las guías de práctica clínica (GPC) enfocadas al manejo del DPO más reconocidas, elaboradas por la Sociedad Americana del Dolor (APS), la Sociedad Americana de Anestesia Regional y Medicina del Dolor (ASRA), la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA), la Sociedad Francesa de Anestesia y Medicina de Cuidados Intensivos, el Instituto Mexicano del Seguro Social y la Red Mexicana Pain Out, así como los procedimientos específicos para el tratamiento del dolor postoperatorio de histerectomías, cirugías de mama y colecistectomías por laparoscopia, elaborados por la Sociedad Europea de Anestesia Regional y Terapia del Dolor y la Red Mexicana Pain Out, se presentan a manera de resumen en la tabla 8.

Tabla 8. Manejo del DPO según las GPC (39,77–85).

Dolor	Tratamiento	
	Pacientes de bajo riesgo ^a	Pacientes de alto riesgo ^b
Severo	Opioide fuerte (PCA IV) + COX-2/AINE	AL epidural + Opioide fuerte
Moderado	COX-2/AINE + Paracetamol ± Opioide débil	Planear la reducción a COX-2/AINE + Paracetamol ± Opioide débil
Leve	COX-2*/AINE + Paracetamol ± Opioide débil**	

^aPacientes sanos que no se consideran con un riesgo mayor que el que generalmente se asocia con agentes anestésicos o analgésicos. ^bPacientes que se consideran con alto riesgo de presentar efectos adversos de anestésicos por inhalación y opioides en dosis altas (pacientes con disfunción orgánica o sometidos a cirugía extensa por malignidad). *No usar inhibidores selectivos de la COX-2 en pacientes con antecedentes de aterotrombosis durante más de 7 días. **Los opioides se usan en la analgesia de rescate. AL: Anestesia locorregional; PCA: analgesia controlada por el paciente (patient controlled analgesia).

Aunado a esto, el IMSS recomienda preferir fármacos de vida media corta como ketorolaco, y usarlos menos de 5 días para evitar complicaciones como sangrado gastrointestinal y nefrotoxicidad (39).

2.5 Náuseas y vómitos postoperatorios

Las náuseas y los vómitos se consideran mecanismos de protección del organismo cuya finalidad es liberar al estómago e intestino de sustancias tóxicas o irritantes. La náusea es una experiencia subjetiva desagradable, caracterizada por un malestar general a menudo acompañado de signos parasimpáticos y de la impresión de la inminencia de un vómito. El vómito es un reflejo complejo que implica la integración de diferentes aferencias emetógenas y la coordinación de la respuesta motora, lo que conduce a la expulsión parcial o total del contenido gástrico por la boca (86).

Las náuseas y los vómitos postoperatorios (NVPO) son una complicación que ocurre durante las primeras 24 a 48 horas después del procedimiento quirúrgico, sin embargo el pico de incidencia se da entre las 2 y las 12 horas. Se consideran clínicamente importantes cuando se presentan 3 o más episodios eméticos o náuseas severas o de larga duración (87,88).

Su incidencia en la población quirúrgica en general, se sitúa en torno al 25-30%, en cambio en pacientes de alto riesgo, la incidencia es muy elevada (60%), pudiendo aumentar hasta un 80% cuando no reciben profilaxis (88).

Cabe resaltar que cada episodio de vómitos incrementa en 20 minutos la estadía, lo que puede aumentar las complicaciones postquirúrgicas (dehiscencia de sutura, rotura esofágica, hematoma y neumonitis por aspiración, entre otras) y por

consiguiente, afectar la recuperación del paciente y potenciar los costos de la cirugía (8,89).

A) Fisiopatología

Las náuseas constituyen una sensación consciente en la que intervienen áreas corticales, por el contrario, el vómito es un reflejo a nivel medular. Estos dos fenómenos biológicos aparentemente diferentes suelen compartir la etiología en el mismo momento o, al menos, presentan una fuerte correlación en su aparición (86,88).

En la figura 13 se muestra un esquema de los factores que intervienen en el control del vómito, con los lugares de acción más probables de los fármacos antieméticos.

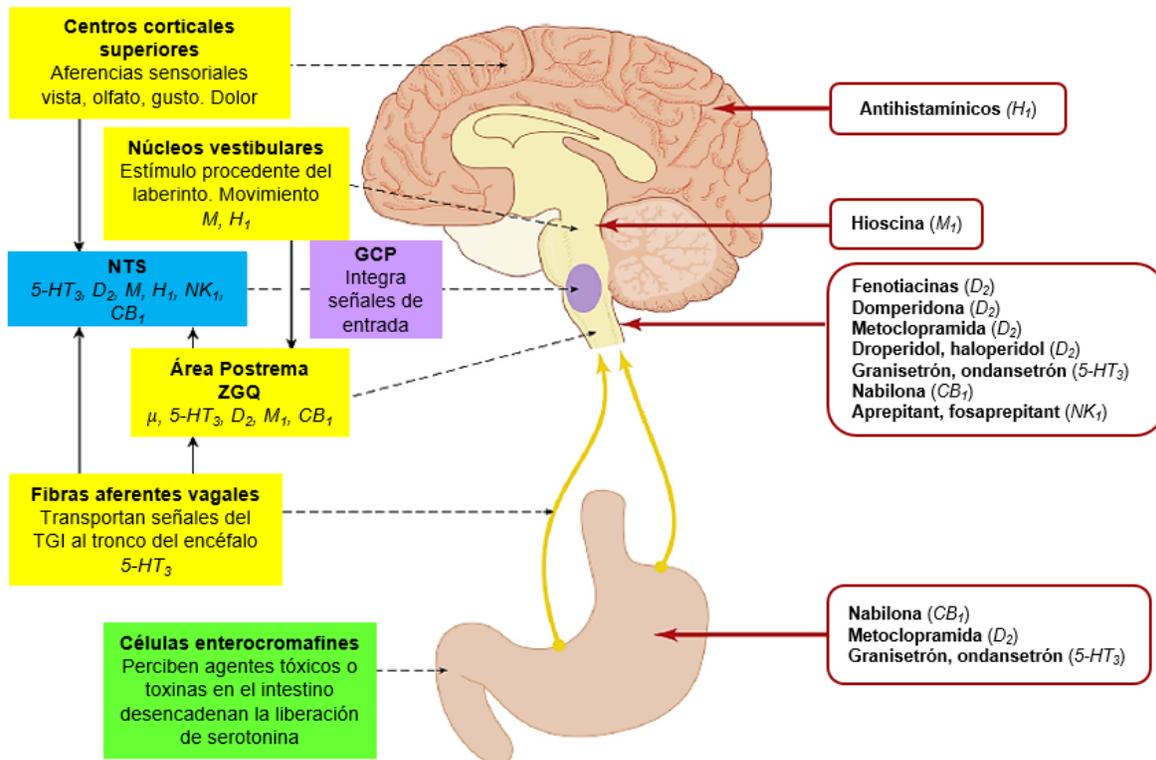


Figura 13. Fisiopatología del vómito. Dentro de los recuadros amarillos se encuentran las vías más importantes que estimulan el NTS (recuadro azul), que a su vez activa el GCP (recuadro morado). En estas vías intervienen neurotransmisores específicos y sus receptores (en itálica), en particular para dopamina (*D₂*), acetilcolina (muscarínicos *M*), histamina (*H₁*), cannabinoides (*CB₁*), sustancia P (*NK₁*), serotonina (*5-HT₃*) y opioides (tipo *μ*). Algunos de estos receptores también son mediadores de la señalización del GCP. GCP, generador central de patrones; NTS, núcleo del tracto solitario; ZGQ, zona gatillo quimiorreceptora (86,90).

B) Factores que influyen

En 2012, Apfel et al. publicaron un metaanálisis de 22 estudios prospectivos, con más de 500 pacientes en cada uno, para identificar factores predictores independientes de NVPO. Los resultados demostraron que, de los factores de riesgo relacionados con el paciente, el sexo femenino fue el factor predictor más importante, seguido de historia de NVPO en cirugías previas y/o cinetosis, y no fumar; otros fueron gastroparesia, ayuno prolongado y ansiedad. A mayor edad,

disminuye significativamente el riesgo de NVPO, especialmente sobre los 50 años. Por otra parte, de los factores de riesgo relacionados con la cirugía-anestesia, el uso de anestésicos inhalatorios fue el predictor más importante (dependiente de la dosis), seguido de duración de la anestesia (cada 30 min, incrementa el riesgo un 60%), utilización de opioides postoperatorios (dependiente de la dosis) y uso de óxido nitroso (dependiente del tiempo, con un aumento del riesgo del 20% por hora a partir de los primeros 45 minutos de exposición, anulado con la administración de propofol). Finalmente, la evidencia encontrada para el tipo de cirugía como factor de riesgo independiente de NVPO resultó controversial. Sin embargo, sí se identificaron 3 tipos de cirugías como factores predictores importantes para NVPO: colecistectomía, cirugía laparoscópica y cirugía ginecológica (88,89).

C) Tratamiento farmacológico

La aplicación clínica de los factores de riesgo de presentar NVPO radica en las escalas pronósticas, a partir de las cuales se puede clasificar a los pacientes y decidir la forma de prevenir o tratar dichas complicaciones. Cabe recordar que fueron diseñadas y validadas en adultos sometidos a cirugía bajo anestesia general balanceada, de modo que solo predicen el riesgo en esas circunstancias. Existen 3 escalas predictoras de NVPO: Apfel, Koivuranta y Palazzo. Las primeras dos predicen NVPO significativamente mejor que la escala de Palazzo, pero entre ellas no presentan diferencias estadísticamente significativas. La más empleada en la actualidad es la escala simplificada de Apfel por su fácil aplicabilidad (tabla 9) (88,89).

Tabla 9. Escala pronóstica del riesgo de NVPO de Apfel para adultos y profilaxis recomendada según el riesgo del paciente y el tipo de cirugía (88,89).

Factores de riesgo	Puntos	Riesgo de NVPO, %	Nivel de riesgo	Reducir el riesgo basal	Profilaxis farmacológica	
					Cx sin riesgo de complicaciones si NVPO	Cx con riesgo de complicaciones si NVPO/CMA
Ser mujer	1	20	Muy bajo o bajo	Solo en Cx con riesgo de complicaciones si NVPO o en CMA	No	Monoterapia ^a
Estado no fumador	1	40	Moderado	Sí: medidas generales	Monoterapia	Biterapia ^b
Historia de NVPO /cinetosis	1	60	Alto o muy alto	Sí: medidas generales. Valorar TIVA	Biterapia	Terapia triple ^c
Uso de opioides PO	1	80				
Suma	0-4	100				

^aDexametasona 4 mg IV al inicio de la cirugía. ^bMonoterapia + ondansetrón 4 mg IV / droperidol 0.625 mg IV al final de la cirugía (la asociación de dexametasona y droperidol tiene la ventaja de reservar al ondansetrón para el tratamiento en caso de fracaso de la profilaxis. ^cSe utilizan los 3 antieméticos propuestos en la biterapia. CMA, cirugía mayor ambulatoria; Cx, cirugía; NVPO, náuseas y vómitos postoperatorios; PO, postoperatorios; TIVA, total intravenous anaesthesia (anestesia total intravenosa).

Los fármacos para profilaxis o tratamiento son principalmente antagonistas de los receptores dopaminérgicos D₂, serotoninérgicos 5HT₃, neuroquinérgicos NK₁, colinérgicos muscarínicos e histaminérgicos H₁, y los corticoides como la dexametasona (tabla 10).

Tabla 10. Fármacos antieméticos utilizados para controlar las náuseas inducidas por opioides (63,65,70,89–91).

Clase	Fármaco, dosis y vía de administración	Mecanismo de acción	Aspectos farmacocinéticos	Efectos secundarios	Observaciones
Antagonistas del receptor 5-HT ₃	Ondansetrón. IV: 4 mg; VO: 8mg Granisetron. IV: 1-3 mg Palonosetrón IV: 0.075 mg	Bloquean el receptor 5-HT ₃ en la ZGQ y el tubo digestivo	Palonosetrón tiene una mayor afinidad de unión al receptor y una vida media mucho más larga	Prolongan el intervalo QT (dosis>16 mg, salvo palonosetrón), regresa al valor basal en 24 h Cefalea, elevación de enzimas hepáticas, estreñimiento	NVPO y VIFC No son eficaces contra el vómito tardío
Antihistamínicos	Difenhidramina. VO: 25-50 mg VO c/6 h; IM/IV: 10-50 mg Dimenhidrinato. VO: 50 mg c/4 h Hidroxizina. IM: 25-100 mg	Bloquean los receptores H ₁ en el tronco encefálico inferior	Se absorben satisfactoriamente en el tubo digestivo. t _{máx} : 2-3 h. La duración de la acción de la difenhidramina 12 h, dimenhidrinato 4-6 h e hidroxizina 6-24 h	La sedación es común con cualquiera de estos fármacos Otros: mareos, sequedad de boca, fatiga, visión borrosa, insomnio y retención de orina	Eficaces independientemente de la causa del vómito, NVPO, mareo
Anticolinérgicos	Escopolamina. Transdérmica: 1.5 mg c/72 h	Bloquean la liberación de acetilcolina en el tronco encefálico inferior	Se absorben con rapidez en el tubo digestivo El parche de escopolamina se aplica 4 h antes de la cirugía debido a su inicio de acción lento (2-4 h), consiguiendo una liberación continuada durante 72 h	Boca seca, somnolencia, y trastorno de la visión	Principalmente cinetosis, NVPO

Continúa en página 69.

Continuación de tabla 10.

Antagonistas de la dopamina	<p>Butirofenonas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Haloperidol. IM/IV: 0.5-2 mg 	Bloquean el receptor D ₂ en el tubo digestivo	t _{1/2} : ~ 18 h	Prolongación del intervalo QT Síntomas extrapiramidales como distonía aguda Hipotensión	NVPO, VIFC, NR Potencia las acciones de los opioides y tiene un efecto antiemético cuando se usa solo
	<p>Benzamidas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Metoclopramida IV: 10-20 mg DU VO: 10 mg DU, puede repetirse después de 4-6 h 	Bloquea el receptor D ₂ en la ZGQ y el tubo digestivo	Rápida absorción oral Inicio de acción: oral: 30-60 min; IV: 1-3 min; IM: 10-15 min Duración: 1-2 h, independientemente de la ruta Unión a proteínas: ~ 30% t _{máx} : 1-2 h	Ansiedad, inquietud, depresión, hiperprolactinemia y prolongación del intervalo QT Cruza la barrera hematoencefálica por lo que puede causar síntomas extrapiramidales como acatisia, distonía y discinesia tardía que es irreversible cuando se administra a dosis altas o por un tiempo prolongado (≥12 semanas)	NVPO, VIFC
Antagonistas de la neurocinina 1	<p>Aprepitant. VO: 40 mg dentro de las 3 h previas a la anestesia Fosaprepitant. Infusión IV: 150 mg</p>	Receptores NK ₁ en la ZGQ, el GCP y, posiblemente, el tubo digestivo	Inhibidores moderados de la vía metabólica CYP3A4 Después de su absorción, aprepitant se une a proteínas plasmáticas (>95%), t _{1/2} : 9-13 h	Hipotensión, diarrea, neutropenia, mareos, dolor de cabeza, fatiga, astenia No provocan sedación, ni prolongación del intervalo QT	VIFC; a menudo combinados con otros fármacos Eficaces contra vómitos tardíos Aprepitant tiene una eficacia comparable al ondansetrón
Glucocorticoides	<p>Dexametasona. IV: 5-10 mg, la dosis mínima efectiva es 2.5 mg Metilprednisolona. IV(acetato/succinato): 40-60 mg; VO: 16-64 mg</p>	Múltiples sitios de acción, incluido el tubo digestivo	Ver tabla 7	Infección postoperatoria (discutible) Aumento de la glucemia intra- y postoperatoria en pacientes con alteraciones de la glucemia previas a la cirugía (dosis ≥8 mg)	VIFC; a menudo combinados con otros fármacos (antagonistas del receptor 5-HT ₃ , olanzapina o antagonistas del receptor NK ₁)

Continúa en página 70.

Continuación de tabla 10.

Inductores anestésicos	Propofol. IV en bolo: 15-20 mg, puede repetirse	Causa depresión global del SNC, presumiblemente a través del agonismo de los receptores GABA _A y tal vez reducción de la actividad glutamatérgica a través del bloqueo del receptor NMDA	Inicio de acción: ~30 s Duración: 3-10 min según la dosis y la velocidad de la administración Altamente lipofílico, volumen de distribución: 2-10 L/Kg Unión a proteínas: 97-99% Metabolismo hepático: conjugados de sulfato y glucurónido solubles en agua o hepáticos (~50%) t _{1/2} : 3-12 h	Hipotensión arterial, apnea, sedación.	Terapia de rescate en caso de NVPO persistentes. Es tan efectivo como el ondansetrón, sin embargo su efecto antiemético es breve
------------------------	---	---	---	--	--

GCP, generador central de patrones; IM, intramuscular; IV, intravenoso; NR, náuseas por radiación; NVPO, náuseas y vómitos postoperatorios; SNC, sistema nervioso central; t_{máx}, tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima; t_{1/2}, tiempo de vida media plasmática; VIFC, vómitos inducidos por fármacos citotóxicos; VO, vía oral; ZGQ, zona gatillo quimiorreceptora.

Las recomendaciones resumidas de la American Society of Anesthesiologists (ASA) y de la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación (SEDAR) son las siguientes (88):

- 1) Revisar el riesgo del paciente de presentar NVPO, aplicando la escala pronóstica de Apfel (tabla 9).
- 2) Disminuir el riesgo basal a través de medidas generales, en cada una se muestran el nivel de evidencia utilizado por ASA:
 - Elección de anestesia regional antes que anestesia general (A1).
 - Uso de propofol en la inducción y en el mantenimiento (A1). Su administración disminuye la incidencia de NVPO durante las primeras 6 horas.
 - Evitar el uso de óxido nítrico (A1) y anestésicos volátiles (A2).
 - Minimizar el uso de opioides intraoperatorios (A2) y postoperatorios (A1).
 - Hidratación adecuada (A1). Una hidratación de 20-30 mL/Kg/h en cirugías con pérdidas hemáticas mínimas disminuye la incidencia de NVPO de manera global, independientemente del tipo de fluidoterapia utilizada.
- 3) Administrar profilaxis proporcional al riesgo calculado (tabla 9).
- 4) Tratar las NVPO si aparecen y valorar la necesidad de profilaxis o tratamiento antiemético al alta.

D) Guías de práctica clínica

El tratamiento antiemético está reservado para los pacientes con NVPO que no recibieron profilaxis o en los que fallan los esquemas de prevención. En la tabla 11 se presenta el resumen de las recomendaciones de algunas guías de práctica clínica elaboradas por la SEDAR, la Sociedad de Anestesiología Ambulatoria (Society for Ambulatory Anesthesiology, SAMBA) y el Colegio Mexicano de Anestesiología.

Tabla 11. Manejo farmacológico de NVPO (92–94).

Profilaxis inicial	Tratamiento propuesto
No profilaxis Dexametasona (4 mg IV) Droperidol (1.25 mg IV)	Antagonistas 5-HT ₃ ^a
Antagonista 5-HT ₃ (ondansetrón 4 mg IV)	Droperidol u otro agente antiemético ^b
Terapia doble: Droperidol + dexametasona Antagonista 5-HT ₃ + dexametasona Antagonista 5-HT ₃ + droperidol	Usar agente diferente a la profilaxis (prometazina o dimenhidrinato)
Terapia triple: Antagonista 5-HT ₃ + dexametasona + droperidol	Vómitos en las 6 primeras horas: No repetir terapia Usar fármacos diferentes a triple terapia (prometazina, escopolamina, metoclopramida) Propofol 20 mg IV (terapia de rescate)
	Vómitos a partir de las primeras 6 horas: Repetir 5-HT ₃ o droperidol Repetir dexametasona (1-4 mg IV) o parche de escopolamina sólo si han pasado más de 8 horas Usar fármaco de diferente clase

^aExcepto palonosetrón, las dosis que se usan en el tratamiento son inferiores a las profilácticas (ondansetrón 1 mg IV, granisetron 0.1 mg IV). ^bDroperidol 0.625-1.250 mg IV, prometazina 6.25-12.5 mg IV.

A diferencia de las GPC citadas en la tabla 11, la ASA propone para la profilaxis de NVPO medicamentos antihistamínicos como la prometazina, y entre

los antagonistas de los receptores 5-HT₃ se considera al palonosetrón, además sugiere el uso de butirofenonas, metoclopramida, escopolamina y dexametasona. Mientras que para el tratamiento, únicamente menciona que se deben usar agentes antieméticos cuando estén indicados, entre ellos ondansetrón, dolasetrón y tropisetron (95).

Por otra parte, el IMSS no recomienda una profilaxis en los adultos mayores, en especial el uso de metoclopramida debido a su efecto a nivel de SNC (discinesias, mareos, agitación). Sin embargo, sí sugiere un tratamiento de rescate en aquellos pacientes con NVPO, y refiere que los antagonistas de receptores 5-HT₃ son los fármacos que han presentado mejor eficacia, recomendando su uso a dosis bajas, por ejemplo ondansetrón 2-4 mg cada 12 horas (39).

Finalmente, la American Society of PeriAnesthesia Nurses no propone un tratamiento en sus pautas para NVPO en pacientes que se someten a cirugía ginecológica y de mama, pero dentro de las recomendaciones que da para la profilaxis se encuentra el cambiar la dexametasona por difenhidramina, en caso de que las pacientes sean diabéticas (87).

2.6 Interacciones farmacológicas

Una interacción farmacológica se produce cuando la actividad o el efecto de un fármaco se ven afectados por la presencia o la acción de otro. En todas las interacciones hay por lo menos un fármaco objeto, cuya acción es modificada por la del otro, el fármaco precipitante, y en algunas ocasiones ambos fármacos pueden

ser precipitantes y objetos a la vez (96). Se suelen clasificar según su severidad en (97):

- **Contraindicadas:** los datos demuestran que los agentes especificados pueden interactuar entre sí de una manera clínicamente significativa. Los riesgos asociados con el uso concomitante de estos agentes superan los beneficios.
- **Graves:** los datos demuestran que los dos medicamentos pueden interactuar entre sí de una manera clínicamente significativa y se debe realizar una evaluación específica del paciente para determinar si los beneficios de la terapia concomitante superan los riesgos. Deben tomarse medidas específicas para obtener los beneficios y/o minimizar la toxicidad resultante de su uso; estas acciones pueden incluir monitoreo agresivo, cambios de dosis empíricas o elección de agentes alternativos.
- **Moderadas:** los datos demuestran que los agentes pueden interactuar entre sí de una manera clínicamente significativa. Los beneficios de estos dos medicamentos generalmente superan los riesgos y se debe implementar un plan de monitoreo apropiado para identificar los posibles efectos negativos. El ajuste de dosis de uno o ambos agentes pueden ser necesarios en una minoría de pacientes.
- **Leves:** los datos demuestran que los agentes pueden interactuar entre sí, pero hay poca o ninguna evidencia de preocupación clínica como resultado de su uso concomitante. No se necesitan acciones.

2.7 Cirugía mínimamente invasiva

El concepto “mínimamente invasivo” se refiere a una técnica de mínimo abordaje y no significa necesariamente un procedimiento pequeño, sino que produce menos morbilidad en relación con el tamaño del punto de acceso quirúrgico, la disección y la extracción de la muestra. Los beneficios vinculados a los procedimientos mínimamente invasivos son: menor sangrado, disminución del dolor postoperatorio y tasas de infecciones, estancia hospitalaria más corta, recuperación rápida, y retorno a la vida familiar, social y profesional (98).

A) Cirugía laparoscópica

En las últimas décadas la cirugía laparoscópica ha surgido como técnica de elección para tratar una gran variedad de afectaciones ginecológicas benignas, así como para cirugía de vesícula, obteniendo buenos resultados (99). La laparoscopia consiste en operar en la cavidad abdominal sin hacer una abertura amplia, al contrario que la laparotomía. La visión del campo quirúrgico se realiza en un monitor mediante una óptica fina (o endoscopio) que se pasa a través de la pared y se conecta a una fuente de luz y a una cámara. La laparoscopia necesita la insuflación de un gas en la cavidad peritoneal para crear un espacio de trabajo que se denomina neumoperitoneo. Los procedimientos se realizan mediante un instrumental específico que también se pasa de forma transparietal por trocares que miden en general entre 5 y 12 mm. Lejos de ser simplemente una vía más de acceso, la laparoscopia corresponde a una nueva concepción de la cirugía debido a que

permite un tratamiento seguro y eficaz con el máximo respeto a la integridad de los órganos y su función. Sin embargo, en el postoperatorio de las intervenciones aparece el dolor cuyo mecanismo es multifactorial: dolor escapular por afectación e irritación del nervio frénico después del barotraumatismo y por la persistencia del gas en la cavidad peritoneal, dolor parietal y visceral por traumatismo directo y acidificación del peritoneo por el CO₂ (100,101).

2.8 Colectomía por laparoscopia

La colecistectomía es la extirpación quirúrgica de la vesícula biliar, un órgano muscular hueco con forma de pera, que se localiza en la cara interna e inferior del lóbulo derecho del hígado (figura 14); su función es almacenar y concentrar la bilis que previamente ha sintetizado el hígado, para después liberarla en los momentos que hay ingestión de grasa por la acción de la hormona colecistocinina (102). La tasa de mortalidad de la colecistectomía laparoscópica es de alrededor de 0.1%, sin embargo se relaciona con un índice más alto de lesión a las vías biliares (103).

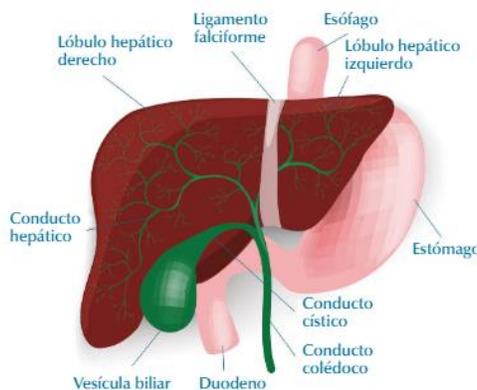


Figura 14. Anatomía hepática y biliar (102).

2.9 Cirugía ginecológica

La cirugía ginecológica es un término usado para describir cualquier tipo de procedimiento quirúrgico que involucre el aparato reproductor femenino, que incluye los ovarios (gónadas femeninas), las trompas uterinas (de Falopio) u oviductos, el útero, la vagina y los genitales externos, llamados en conjunto vulva. Las glándulas mamarias se consideran tanto parte del sistema tegumentario como del aparato reproductor femenino (104).

Las intervenciones quirúrgicas son una opción de tratamiento para diversas condiciones ginecológicas benignas como el manejo de fibromas, que son tumores no cancerosos compuestos por tejido muscular y fibroso; endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica; quistes ováricos recurrentes, sangrado uterino excesivo y prolapso uterino. De igual manera, existen diferentes condiciones ginecológicas malignas, por ejemplo el cáncer cervical, endometrial y de ovario. Entre las cirugías indicadas para estas condiciones, la histerectomía es una de las más frecuentes y llega a representar el 87% de las intervenciones realizadas, usualmente bajo una aproximación laparoscópica. El método estándar para la laparoscopia ginecológica es el mismo que para toda la CMI (*ver apartado “Cirugía laparoscópica”*) (104,105).

A) Histerectomía por laparoscopia

La histerectomía se define como la remoción del útero de la cavidad pélvica,

la cual puede ser (figura 15) (104):

- Parcial (subtotal): el cuerpo uterino se extirpa, pero el cuello permanece en su sitio.
- Total: se extirpan tanto el cuerpo como el cuello uterino.
- Radical (anexohisterectomía): incluye la extirpación del cuerpo y cuello del útero, las trompas, posiblemente los ovarios, la porción superior de la vagina, ganglios linfáticos de la pelvis y estructuras de sostén, como los ligamentos.

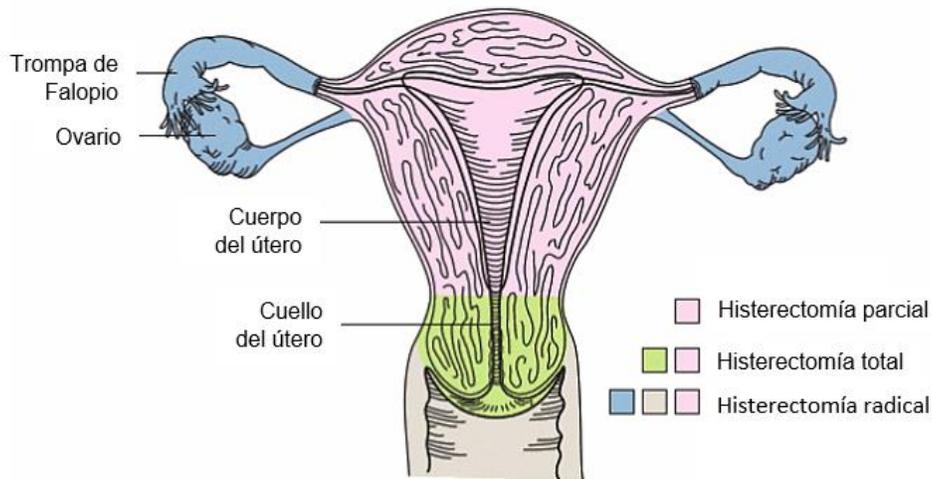


Figura 15. Clasificación de la histerectomía (106).

El acceso laparoscópico, por lo general se elige para mujeres con órganos pélvicos pequeños, en las que no se esperan adherencias extensas, en presencia de descenso uterino escaso y cirujanos diestros. Además, permite una visión mayor al abdomen y pelvis, lo que resulta ventajoso cuando se plantea una ooforectomía (extirpación quirúrgica de uno o ambos ovarios), salpingectomía (extirpación de la

trompa de Falopio con conservación del ovario), o salpingostomía (incisión lineal de la trompa de Falopio) (106).

B) Cirugía de mama

Las mamas son proyecciones semiesféricas de tamaño variable, situadas por delante de los músculos pectoral mayor y serrato anterior, y unidas a ellos por una capa de fascia profunda compuesta por tejido conectivo denso irregular. Los ligamentos de Cooper se extienden entre la piel y la fascia profunda y sostienen la mama, donde en su exterior se observa una proyección pigmentada, el pezón, que tiene una serie de conductos galactóforos por donde sale la leche. El área de piel pigmentada circular que rodea el pezón se llama aréola. Dentro de cada mama, se encuentra una glándula mamaria formada por 15 o 20 lóbulos, separados por tejido adiposo, y formados por alveolos (compuestos por racimos de células secretoras de leche) (figura 16) (104).

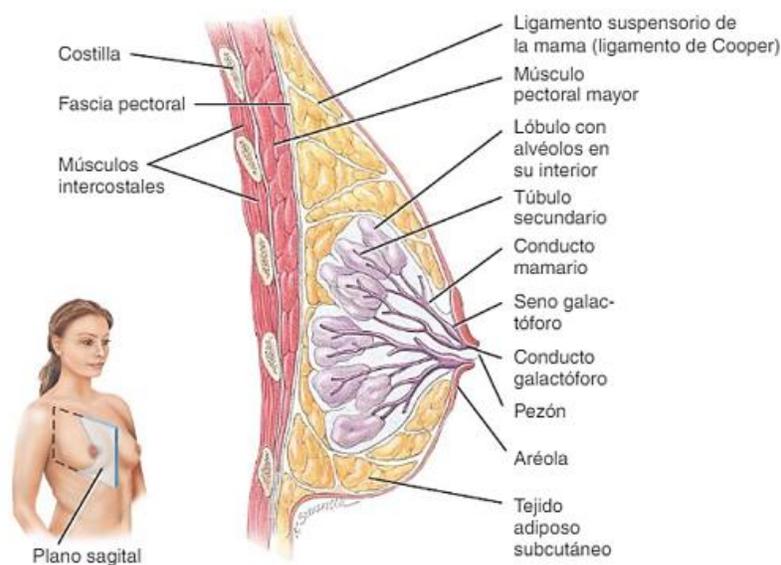


Figura 16. Corte sagital de una mama (104).

Algunas técnicas quirúrgicas en el tratamiento de cáncer de mama son las siguientes (107):

- La biopsia con aguja gruesa: se usa para el diagnóstico de anomalías mamarias palpables y no palpables. Implica la extirpación completa de una lesión de la mama con un margen de tejido mamario de aspecto normal.
- Biopsia de ganglio linfático centinela: se usa para valorar los ganglios linfáticos regionales en mujeres con cánceres mamarios iniciales, con ganglios negativos en la exploración física y en los estudios de imagen.
- Conservación de la mama: implica la resección del tumor primario con un margen de tejido mamario de apariencia normal, radioterapia complementaria y valoración del estado de los ganglios linfáticos regionales. La resección del cáncer de mama primario se denomina mastectomía segmentaria, tumorectomía, mastectomía parcial y escisión local amplia.
- Mastectomía y disección axilar: se extirpan todo el tejido mamario, el complejo pezón-aréola, la piel y los ganglios linfáticos axilares del nivel I.
- Mastectomía radical modificada: se conserva el músculo pectoral mayor y se extirpan los ganglios linfáticos de niveles I, II y III.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las cirugías ginecológicas y las colecistectomías por laparoscopia, a pesar de su carácter de mínima invasión, representan factores de riesgo importantes para desarrollar náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) que están estrechamente

relacionados con el dolor postoperatorio (DPO) por la misma naturaleza del abordaje quirúrgico. En un estudio realizado por López-Torres y colaboradores en España, se mencionó que el DPO puede estar presente hasta en el 40% de las intervenciones laparoscópicas; en tanto que las NVPO también tienen una alta incidencia (20-51%), sin embargo, esta tasa aumenta al 50-80% cuando se trata de laparoscopias ginecológicas. Diemunsch y Noll reportan que el 79% de los pacientes postquirúrgicos no están conformes con su tratamiento analgésico, mientras que Veiga-Gill y colaboradores informan que el 80% no tiene un manejo farmacológico adecuado de NVPO. Además, las interacciones contraindicadas son más frecuentes cuando se administra al menos un medicamento perteneciente al grupo de los analgésicos. Por lo tanto, las NVPO y el DPO incrementan el consumo de recursos materiales y humanos dentro del hospital, y provocan que los pacientes asocien la cirugía con una experiencia desagradable. En el Hospital Regional “1° de Octubre” del ISSSTE, el 56% de los pacientes que se encontraban en la sala de recuperación quirúrgica durante el año 2018 recibieron analgésicos, y el 12%, antieméticos, antiácidos y antivertiginosos. Sin embargo, no se conoce si el manejo farmacológico es adecuado y racional. Por estos motivos, se plantea la siguiente pregunta:

¿Fue adecuado el uso de los medicamentos analgésicos y antieméticos en el manejo del dolor, náuseas y vómitos postoperatorios en cirugías ginecológicas y colecistectomías por laparoscopia, de acuerdo a las guías clínicas nacionales e internacionales, dentro del Hospital Regional “1° de Octubre” del ISSSTE?

4. OBJETIVOS

4.1 General

Determinar a través de un estudio de uso de medicamentos si fue adecuado el empleo de analgésicos y antieméticos en el manejo del dolor, náuseas y vómitos postoperatorios en cirugías ginecológicas y colecistectomías por laparoscopia dentro de la sala de recuperación quirúrgica en el Hospital Regional “1° de Octubre”, durante el año 2018.

4.2 Específicos

- 1) Identificar el tipo de cirugías ginecológicas y colecistectomías por laparoscopia realizadas en el hospital, que presentaron un manejo farmacológico del dolor, náuseas y vómitos postoperatorios.
- 2) Evaluar el manejo farmacológico del dolor, náuseas y vómitos postoperatorios de esas cirugías, de acuerdo con las guías de práctica clínica nacionales e internacionales.
- 3) Analizar las interacciones farmacológicas graves y contraindicadas, y asociarlas con el tipo de cirugía.

5. DISEÑO DEL ESTUDIO

5.1 Tipo de estudio

Observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

5.2 Población

La población de estudio fueron todos los registros de pacientes sometidos a cirugías ginecológicas o colecistectomías por laparoscopia con estancia dentro de la sala de recuperación quirúrgica del Hospital Regional “1° de Octubre” del ISSSTE, durante el año 2018.

A) Criterios de inclusión

Se incluyeron los registros de pacientes a los que se les administró al menos un medicamento analgésico y/o antiemético.

B) Criterios de exclusión

Se excluyeron los registros en los que no se especificó la edad del paciente, de pacientes menores de 18 años, y de pacientes que no recibieron medicación analgésica y/o antiemética.

C) Criterios de eliminación

Se eliminaron los registros que indicaron que la cirugía fue diferida y aquellos en los que no se especificó el procedimiento quirúrgico.

5.3 Variables

La siguiente tabla muestra la operacionalización de las variables consideradas en el estudio.

Tabla 12. Operacionalización de las variables.

Variable	Definición	Nivel de medición	Categorías
Edad	Edad cronológica que refiere el paciente al momento de su ingreso a la sala de recuperación quirúrgica	Cualitativa ordinal	18-39, 40-59, 60-79, ≥80 años
Sexo	Características fenotípicas del paciente	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Procedimiento	Nombre de la intervención quirúrgica a la que fue sometido el paciente	Cualitativa ordinal	Tipos de cirugías ginecológicas Colecistectomía por laparoscopia
Clase farmacológica	Clasificación de los medicamentos prescritos según su actividad farmacológica	Cualitativa ordinal	Analgésico (AINE u opioide) Ansiolítico Antiácido Antialérgico Antibiótico Anticoagulante Antiemético Antihipertensivo Antiplaquetario Antivertiginoso Diurético Hipoglucemiente
Esquema de dosificación	Número de dosis de cada medicamento que recibió el paciente indicado en la libreta de registro de medicamentos, no sólo los relacionados con DPO y NVPO, sino todos los que se administraron para tratar las patologías del paciente	Cuantitativa discreta	Número entero
Interacción farmacológica	Asociación de fármacos clasificada por la severidad de sus efectos en el paciente, según UpToDate y Micromedex	Cualitativa ordinal	Grave Contraindicada
Uso adecuado	Que los pacientes reciban un manejo farmacológico de acuerdo a sus necesidades clínicas, considerando su intervención quirúrgica, a través de la aplicación del conjunto de conocimientos avalados científicamente	Cualitativa nominal	Uso adecuado Uso no adecuado

5.4 Material

- Libreta de registro de medicamentos de la sala de recuperación quirúrgica
- Libreta de registros de ingreso y egreso de la sala de recuperación quirúrgica
- Uniforme quirúrgico (filipina y pantalón)
- Cofia
- Cubrebocas
- Cubrezapatos

5.5 Equipo

- Computadora con paquetería Microsoft® Office, IBM SPSS Statistics 26.0 y acceso a las siguientes bases de datos:
 - Regionales: Scielo, Redalyc, Medigraphic, Epistemonikos, LIBRUNAM, TESIUNAM.
 - Internacionales: EBSCO, Springer, ScienceDirect, Scopus, Medline, Micromedex, ACCESS Medicine, UptoDate, Wiley, PubMed, ClinicalKey.

5.6 Método

Se identificaron en las libretas de registro de medicamentos, y de ingreso y egreso, controladas por el servicio de enfermería, a aquellos pacientes sometidos a cirugías ginecológicas y colecistectomías por laparoscopia que presentaron un manejo farmacológico del dolor y/o náuseas y vómitos postoperatorios.

Posteriormente, se recopilaron los siguientes datos de los registros que cumplieron con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación: sexo, edad, procedimiento, clase farmacológica y número de medicamentos; a partir de los cuales se elaboró una base de datos en el programa IBM SPSS Statistics versión 26.0.

Se evaluó el manejo farmacológico de estas dos complicaciones postquirúrgicas, haciendo su comparación con guías de práctica clínica nacionales e internacionales; también se analizaron las interacciones graves y contraindicadas.

5.7 Análisis estadístico

Se hizo un análisis estadístico no paramétrico de los datos a través del programa IBM SPSS Statistics versión 26.0, donde los estimadores estadísticos descriptivos de las muestras fueron frecuencias y porcentajes.

6. RESULTADOS

6.1 Población del estudio

El número total de registros seleccionados sobre pacientes sometidas a cirugías ginecológicas fue de 164, de los cuales 34 se excluyeron por causas descritas en la figura 17, y solo se analizaron 130 registros. Asimismo, se seleccionaron 315 registros de pacientes sometidos a colecistectomías por

laparoscopia, de los cuales 107 se excluyeron por causas descritas en la figura 18, y solo se analizaron 208 registros.

Las cirugías ginecológicas se presentaron principalmente en el rango de edad de 40 a 59 años, 67 (51.5%). Las cirugías más frecuentes en cada rango de edad fueron la ooforectomía y salpingectomía de los 18 a 39 años, 6 (46.2%); y la cirugía de mama para los rangos de edad de 40 a 59 años, 60 a 79 años y mayores de 80 años, 46 (68.6%), 36 (81.8%) y 3 (50.0%), respectivamente, tabla 13.

De igual manera, las colecistectomías por laparoscopia se presentaron principalmente en el rango de edad de 40 a 59 años, 99 (47.6%). El sexo femenino predominó en todos los rangos de edad, siendo para el de 18 a 39 años, 29 (87.9%); de 40 a 59 años, 73 (73.7%); de 60 a 79 años, 38 (58.5%); y de ≥ 80 años, 6 (54.5%), tabla 14.

En cuanto al manejo farmacológico de DPO y NVPO, tanto las cirugías ginecológicas como las colecistectomías por laparoscopia presentaron resultados similares. En ambas cirugías los medicamentos que se administraron principalmente fueron los analgésicos, 89 (68.5%) y 107 (51.4%), tabla 15.

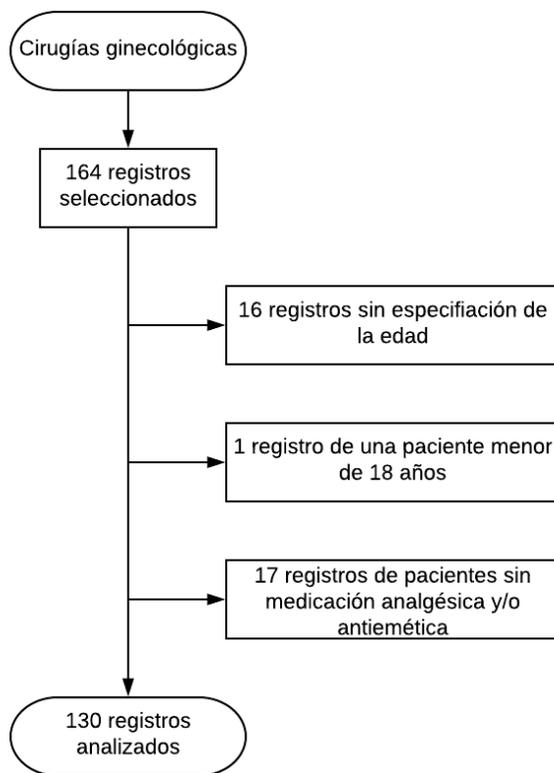


Figura 17. Registros de pacientes sometidas a cirugías ginecológicas.

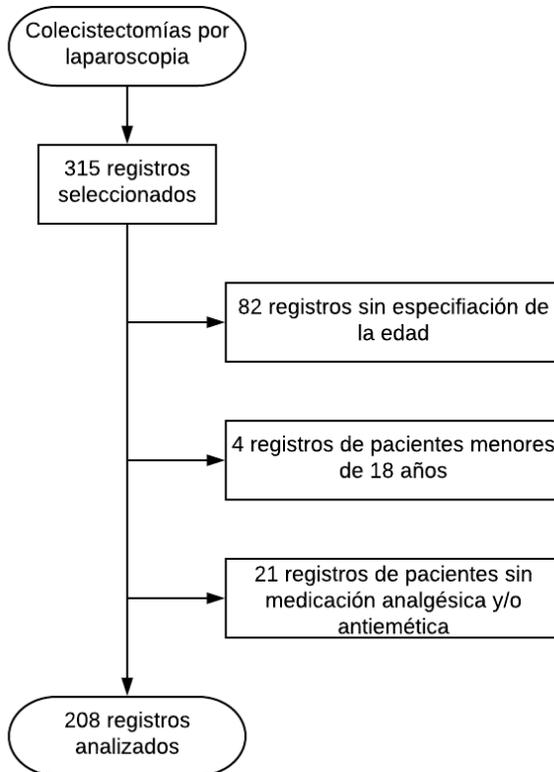


Figura 18. Registros de pacientes sometidos a colecistectomías por laparoscopia.

Tabla 13. Cirugías ginecológicas según la edad de las pacientes.

Procedimiento quirúrgico	Edad (número de registros)				Total 130 (100%)
	18-39 años (n=13, 10.0%)	40-59 años (n=67, 51.5%)	60-79 años (n=44, 33.8%)	≥80 años (n=6, 4.6%)	
Histerectomía*	3 (23.1%)	14 (20.9%)	4 (9.1%)	1 (16.7%)	22 (16.9%)
Histeroscopia	0 (0.0%)	2 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	3 (2.3%)
Ooforectomía y salpingectomía	6 (46.2%)	5 (7.5%)	4 (9.1%)	1 (16.7%)	16 (12.3%)
Cirugía de mama	4 (30.8%)	46 (68.6%)	36 (81.8%)	3 (50.0%)	89 (68.5%)
Total	13 (100%)	67 (100%)	44 (100%)	6 (100%)	130 (100%)

*Histerectomía abdominal abierta, por laparoscopia o no especificada.

Tabla 14. Colectomías por laparoscopia según la edad de los pacientes.

Sexo	Edad (número de registros)				Total 208 (100%)
	18-39 años (n=33, 15.9%)	40-59 años (n=99, 47.6%)	60-79 años (n=65, 31.3%)	≥80 años (n=11, 5.3%)	
Femenino	29 (87.9%)	73 (73.7%)	38 (58.5%)	6 (54.5%)	146 (70.2%)
Masculino	4 (12.1%)	26 (26.3%)	27 (41.5%)	5 (45.5%)	62 (29.8%)
Total	33 (100%)	99 (100%)	65 (100%)	11 (100%)	208 (100%)

Tabla 15. Medicamentos según el tipo de cirugía.

Medicamentos	Cirugías (número de registros)		Total 338 (100%)
	Ginecológicas (n=130, 38.5%)	Colecistectomías por laparoscopia (n=208, 61.5%)	
Analgésicos	89 (68.5%)	107 (51.4%)	196 (58.0%)
Antieméticos	4 (3.1%)	11 (5.3%)	14 (4.1%)
Analgésicos y antieméticos	37 (28.5%)	90 (43.3%)	128 (37.9%)
Total	130 (100%)	208 (100%)	338 (100%)

6.2 Manejo farmacológico del dolor postoperatorio

Los analgésicos en monoterapia se presentaron con más frecuencia tanto en las cirugías ginecológicas como en las colecistectomías por laparoscopia, 63 (50.0%) y 128 (65.0%), respectivamente; seguido por la combinación de dos o más AINEs en ambos tipos de cirugías, 25 (19.8%) y 44 (22.3%), respectivamente, tabla 16.

La asociación de analgésicos más usada como terapia combinada en las cirugías ginecológicas y en las colecistectomías por laparoscopia fue tramadol con ketorolaco, 14 (36.8%) y 7 (28.0%), respectivamente, tabla 17.

Los analgésicos fueron administrados en su mayoría en dosis únicas, 393 (80.9%). El número de dosis máximas que se usaron para cada analgésico fue de una en el caso de etofenamato, 2 (0.5%); dos en los casos de diclofenaco, 1 (1.4%), y metamizol, 10 (13.9%); tres en los casos de clonixinato de lisina, 1 (7.7%), y tramadol, 1 (7.7%); y cuatro o más en los casos de ketorolaco, 5 (66.7%), y paracetamol, 3 (33.3%); tabla 18.

Tabla 16. Terapias analgésicas según el tipo de cirugía.

Terapia analgésica	Cirugías (número de registros)		Total 323 (100%)
	Ginecológicas (n=126, 39.0%)	Colecistectomías por laparoscopia (n=197, 61.0%)	
Analgésicos en monoterapia*	63 (50.0%)	128 (65.0%)	191 (59.1%)
Dos o tres AINEs	25 (19.8%)	44 (22.3%)	69 (21.4%)
AINE(s) + Paracetamol	13 (10.3%)	12 (6.1%)	25 (7.7%)
AINE(s) + Opioide	20 (15.9%)	13 (6.6%)	33 (10.2%)
AINE + Paracetamol + Opioide	5 (4.0%)	0 (0.0%)	5 (1.5%)
Total	126 (100%)	197 (100%)	323 (100%)

* Clonixinato de lisina, diclofenaco, etofenamato, ketorolaco, metamizol, tramadol.

Tabla 17. Medicamentos analgésicos en terapias combinadas según el tipo de cirugía.

Medicamentos	Cirugías (número de registros)		Total 63 (100%)
	Ginecológicas (n=38, 60.32%)	Colecistectomías por laparoscopia (n=25, 39.68%)	
Paracetamol + Diclofenaco	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Paracetamol + Ketorolaco	5 (13.2%)	6 (24.0%)	11 (17.5%)
Paracetamol + Metamizol	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Tramadol + Diclofenaco	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (1.6%)
Tramadol + Ketorolaco	14 (36.8%)	7 (28.0%)	21 (33.3%)
Tramadol + Metamizol	3 (7.9%)	1 (4.0%)	4 (6.3%)
Tramadol + Paracetamol + Ketorolaco	2 (5.3%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)
Tramadol ± Paracetamol + 2 AINE*	12 (31.6%)	10 (40.0%)§	22 (34.9%)
Total	38 (100%)	25 (100%)	63 (100%)

*AINE: Clonixinato de lisina, diclofenaco, etofenamato, ketorolaco, metamizol. § Solo se usó paracetamol o tramadol con más de un AINE.

Tabla 18. Analgésicos según su dosis.

Analgésicos	Dosis (número de registros)				Total 486 (100%)
	1 dosis (n=393, 80.9%)	2 dosis (n=72, 14.8%)	3 dosis (n=13, 2.7%)	≥4 dosis* (n=8, 1.6%)	
Clonixinato de lisina	42 (10.7%)	5 (6.9%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	48 (9.9%)
Diclofenaco	8 (2.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (1.9%)
Etofenamato	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
Ketorolaco	204 (51.9%)	35 (48.6%)	10 (76.9%)	5 (66.7%)	254 (52.3%)
Metamizol	80 (20.4%)	10 (13.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	90 (18.5%)
Paracetamol	12 (3.0%)	17 (23.6%)	1 (7.7%)	3 (33.3%)	33 (6.8%)
Tramadol	45 (11.5%)	4 (5.6%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	50 (10.3%)
Total	393 (100%)	72 (100%)	13 (100%)	8 (100%)	486 (100%)

*Hasta 5 dosis en el caso de ketorolaco y 6 en el caso de paracetamol.

6.3 Manejo farmacológico de las náuseas y vómitos postoperatorios

Los medicamentos que más se usaron en las cirugías ginecológicas y en las colecistectomías por laparoscopia fueron la metoclopramida, 16 (39.0%) y 85

(84.2%), respectivamente, y el ondansetrón, 12 (29.3%) y 6 (5.9%), respectivamente. Además, la combinación de estos dos medicamentos fue la más frecuente en ambos tipos de cirugía, 2 (4.9%) y 3 (3.0%), respectivamente, tabla 19.

Los antieméticos fueron administrados en su mayoría en dosis únicas, 134 (85.9%). El número de dosis máximas que se dieron para cada antiemético fue de una en los casos de butilhioscina, 3 (2.2%), difenidol, 4 (3.0%), dexametasona, 9 (6.7%), y metilprednisolona, 1 (0.8%); dos en los casos de ondansetrón, 1 (5.6%), e hidrocortisona 1 (5.6%); y cuatro en el caso de metoclopramida 2 (100%); tabla 20.

Tabla 19. Antieméticos según el tipo de cirugía.

Antieméticos	Cirugías (número de registros)		Total 142 (100%)
	Ginecológicas (n=41, 28.9%)	Colecistectomías por laparoscopia (n=101, 71.1%)	
Difenidol	2 (4.9%)	1 (1.0%)	3 (2.1%)
Metoclopramida	16 (39.0%)	85 (84.2%)	101 (71.1%)
Ondansetrón	12 (29.3%)	6 (5.9%)	18 (12.7%)
Dexametasona	4 (9.8%)	1 (1.0%)	5 (3.5%)
Hidrocortisona	2 (4.9%)	1 (1.0%)	3 (2.1%)
Metilprednisolona	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
Metoclopramida + Butilhioscina	1 (2.4%)	1 (1.0%)	2 (1.4%)
Metoclopramida + Dexametasona	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
Metoclopramida + Ondansetrón	2 (4.9%)	3 (3.0%)	5 (3.5%)
Butilhioscina + Metoclopramida + Dexametasona	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
Ondansetrón + Metoclopramida + Dexametasona	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
Ondansetrón + Difenidol + Dexametasona	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
Total	41 (100%)	101 (100%)	142 (100%)

Tabla 20. Antieméticos según su dosis.

Antieméticos	Dosis (número de registros)				Total 156 (100%)
	1 dosis (n=134, 85.9%)	2 dosis (n=18, 11.5%)	3 dosis (n=2, 1.3%)	4 dosis (n=2, 1.3%)	
Butilioscina	3 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.9%)
Difenidol	4 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (2.6%)
Metoclopramida	91 (67.9%)	16 (88.9%)	2 (100%)	2 (100%)	111 (71.2%)
Ondansetrón	24 (17.9%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	25 (16.0%)
Dexametasona	9 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (5.8%)
Hidrocortisona	2 (1.5%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.9%)
Metilprednisolona	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Total	134 (100%)	18 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	156 (100%)

6.4 Interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas más frecuentes fueron las contraindicadas, 60 (58.3%), que se presentaron principalmente en las colecistectomías por laparoscopia, 39 (65.0%); tabla 21.

El rango de edad en el que se presentaron más interacciones farmacológicas contraindicadas, fue de los 40 a los 59 años, 26 (43.3%). La combinación de ketorolaco con metamizol fue la interacción más frecuente en todos los rangos de edad, siendo de los 18 a 39 años, 8 (80.0%); de los 40 a 59 años, 25 (96.2%); de los 60 a 79 años, 20 (95.2%); y de los 80 años o mayores, 2 (66.7%); tabla 22.

En cuanto a las interacciones farmacológicas graves, éstas se presentaron principalmente en el rango de 40 a 59 años, 19 (44.2%). Las interacciones que predominaron en cada rango de edad fueron tramadol con metoclopramida entre los 18 a 39 años, 5 (55.6%); ketorolaco con corticoesteroides y tramadol con

ondansetrón entre los 40 a 59 años, 5 (23.6%) en cada una; ketorolaco con corticoesteroides entre los 60 a 79 años, 4 (33.3%); y furosemida con AINE entre los mayores de 80 años, 2 (66.7%); tabla 23.

Tabla 21. Interacciones farmacológicas según la cirugía.

Cirugías	Interacciones farmacológicas (número de registros)		Total 103 (100%)
	Contraindicadas (n=60, 58.3%)	Graves (n=43, 41.7%)	
Ginecológicas	21 (35.0%)	28 (65.1%)	49 (47.6%)
Colecistectomías por laparoscopia	39 (65.0%)	15 (34.9%)	54 (52.4%)
Total	60 (100%)	43 (100%)	103 (100%)

Tabla 22. Interacciones farmacológicas contraindicadas según la edad.

Interacciones farmacológicas contraindicadas	Edad (número de registros)				Total 60 (100%)
	18-39 años (n=10, 16.7%)	40-59 años (n=26, 43.3%)	60-79 años (n=21, 35.0%)	≥80 años (n=3, 5.0%)	
Ketorolaco/Diclofenaco	1 (10.0%)	1 (3.8%)	1 (4.8%)	1 (33.3%)	4 (6.7%)
Ketorolaco/Etofenamato	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
Ketorolaco/Metamizol	8 (80.0%)	25 (96.2%)	20 (95.2%)	2 (66.7%)	55 (91.7%)
Total	10 (100%)	26 (100%)	21 (100%)	3 (100%)	60 (100%)

Tabla 23. Interacciones farmacológicas graves según la edad.

Interacciones farmacológicas graves	Edad (número de registros)				Total 43 (100%)
	18-39 años (n=9, 20.9%)	40-59 años (n=19, 44.2%)	60-79 años (n=12, 27.9%)	≥80 años (n=3, 7.0%)	
Furosemida/ AINE	0 (0.0%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)	2 (66.7%)	3 (6.9%)
Ketorolaco/ Corticoesteroides	0 (0.0%)	5 (26.3%)	4 (33.3%)	0 (0.0%)	9 (20.9%)
Ketorolaco/ Enoxaparina	1 (11.1%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	2 (4.7%)
Levofloxacino/ Metronidazol	0 (0.0%)	1 (5.3%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)	3 (6.9%)
Ondansetrón/ Metronidazol	0 (0.0%)	2 (10.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.7%)
Levofloxacino/ Ondansetrón	0 (0.0%)	1 (5.3%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	2 (4.7%)
Tramadol/ Dexametasona	2 (22.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.7%)
Tramadol/ Metoclopramida	5 (55.6%)	4 (21.0%)	3 (25.0%)	1 (33.3%)	13 (30.2%)
Tramadol/ Ondansetrón	1 (11.1%)	5 (26.3%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	7 (16.3%)
Total	9 (100%)	19 (100%)	12 (100%)	3 (100%)	43 (100%)

AINE: diclofenaco, ketorolaco, metamizol; Corticoesteroides: dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona.

7. DISCUSIÓN

Las cirugías ginecológicas son esenciales como medida de prevención, diagnóstico o tratamiento de patologías benignas y malignas en el aparato reproductor femenino. En este estudio fueron más frecuentes entre los 40 y 59 años de edad, 67 (51.5%), tabla 13, probablemente porque es cuando los síntomas de las neoplasias malignas más comunes en mujeres mexicanas (cáncer de mama, cervicouterino y de ovario) se agravan y requieren medidas más drásticas (108–110). El predominio de la salpingectomía y ooforectomía en el rango de edad de 18

a 39 años, 6 (46.2%) por una parte es justificado como única medida profiláctica en pacientes con riesgo de cáncer de ovario y paridad satisfecha (110), y por otra es un reflejo de la conformación de la pirámide poblacional, donde este grupo representó el 31.6% del total de mujeres en México durante el censo realizado por el INEGI en el 2015 (111).

En la misma tabla se encontró que las cirugías de mama fueron las más frecuentes de los 40 a los 59 años de edad, lo cual es posiblemente debido a que en México los casos de cáncer de mama se incrementan rápidamente en ese grupo etario, además de que la mujer mexicana desarrolla esa patología, en promedio, una década antes que las europeas o norteamericanas (51 vs. 63 años); y porque su diagnóstico a través de la mastografía es menos frecuente en mujeres menores de 40 años cuyas mamas son más densas (108). Todo lo anterior también explica que sean los procedimientos más frecuentes entre los 60 y 79 años, 36 (81.8%), y a partir de los 80 años, 3 (50.0%), que es cuando los casos de cáncer de mama descenden paulatinamente (108).

En cuanto a las colecistectomías por laparoscopia, es congruente encontrar en la tabla 14 la prevalencia de ésta cirugía entre los 40 y 59 años, 99 (47.6%), así como el predominio del sexo femenino en todos los rangos de edad, 146 (70.2%), ya que son intervenciones quirúrgicas practicadas para tratar principalmente la colecistitis con o sin litiasis, una patología vesicular que en México se presenta con más frecuencia en mujeres mayores de 40 años, en relación 2:1 respecto a los hombres (112,113).

En la tabla 15 se muestra la clase de medicamentos que se usaron para el control del DPO y NVPO, en la cual se observa que predomina la administración de analgésicos en las cirugías ginecológicas y colecistectomías por laparoscopia, 89 (68.5%) y 107 (51.4%) respectivamente, sobre los antieméticos, o su combinación; lo que es congruente con lo que se reporta en un estudio realizado por Jaime López-Torres y colaboradores (99), donde uno de cada cuatro pacientes presenta NVPO, mientras que la mitad presentan dolor.

7.1 Evaluación del manejo farmacológico del dolor postoperatorio

En la tabla 16, se observa que en las cirugías ginecológicas y en las colecistectomías por laparoscopia predominó el uso de analgésicos en monoterapia 63 (50.0%) y 128 (65.0%), respectivamente, lo que no es adecuado de acuerdo a lo que recomiendan la Sociedad Americana del Dolor (APS), la Sociedad Americana de Anestesia Regional y Medicina del Dolor (ASRA) y la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) en su GPC para el manejo del DPO (77), así como la Red Mexicana Pain Out (114), donde proponen y avalan una analgesia multimodal en la que se combinen medicamentos analgésicos de diferentes clases farmacológicas para obtener una sinergia entre ellos y se mejore su eficacia.

Además, la Red Mexicana Pain Out y la Sociedad Europea de Anestesia Regional y Terapia del Dolor en sus procedimientos específicos para el tratamiento del DPO en histerectomías (79,82,83), cirugías de mama (81,85) y colecistectomías por laparoscopia (80,84), solo recomiendan para el dolor leve a moderado las combinaciones de AINE o inhibidor selectivo de COX-2 con paracetamol,

reservando los opioides débiles para la analgesia de rescate, y para el dolor severo AINE o inhibidor selectivo de la COX-2 con opioides fuertes; pero no se indica el uso de analgésicos en monoterapia dado que es un dolor agudo de tipo somático y visceral en el que los estímulos nociceptivos convergen en la médula espinal hacia los centros superiores y en consecuencia, se amplifica la respuesta sintomática, de acuerdo con Pacheco-Carroza E. (115).

El uso de AINEs como parte de la terapia analgésica a nivel visceral es adecuado por su mecanismo de acción, ya que de acuerdo con Oriol-López S. et al. (116), aparte de inhibir la COX, y por lo tanto disminuir la síntesis periférica y central de prostaglandinas, y con ello la reacción química inflamatoria y la sensibilización periférica y central; Kansal A. et al. (117), y Basurto X. et al. (118) mencionan que pueden inhibir la contracción del músculo liso probablemente por bloqueo de la acetilcolina, lo que pondría en perspectiva el beneficio de los AINEs respecto a otros analgésicos como son los opioides que de acuerdo con Johnson A. et al. (119), tienen un papel limitado en el dolor visceral por sus efectos secundarios, por ejemplo reducción de la peristalsis y constipación, además pueden inducir hiperalgesia, por lo que aumentar la dosis solo va a exacerbar el dolor.

Considerando todo lo anterior, se podría pensar que fue adecuado el uso de AINE con paracetamol, AINE con opioide, y AINE con paracetamol y opioide, 25 (7.7%), 33 (10.2%) y 5 (1.5%), respectivamente (tabla 16); pero al evaluar individualmente cada asociación de medicamentos en la tabla 17, se concluye que no fueron adecuadas aquellas combinaciones en las que se usaron más de dos AINEs con paracetamol y/o tramadol en las cirugías ginecológicas, 12 (31.6%), ni

en las colecistectomías por laparoscopia, 10 (40.0%). Esta misma situación se presentó en la tabla 16, donde se usaron dos o tres AINEs, 69 (21.4%), lo que tampoco es adecuado porque los fármacos presentan el mismo mecanismo de acción y en consecuencia no mejoran la analgesia pero sí incrementan el riesgo de aparición de reacciones adversas en una población con ayuno prolongado e hipovolemia, aunado a que tales asociaciones están contraindicadas en las GPC (62,120–122).

En la tabla 17 las asociaciones de ketorolaco con paracetamol, 11 (17.5%), o con tramadol, 21 (33.3%), fueron adecuadas, de acuerdo a lo que recomienda el IMSS (39) porque el ketorolaco es el analgésico no opioide más utilizado para el tratamiento a corto plazo del dolor agudo de intensidad moderada a severa por su rápido inicio de acción IV/IM (~30 minutos), su corta vida media de eliminación (~5 horas) y su efecto ahorrador de opioides, que es entre el 25 y 45% (30 mg de ketorolaco IV equivalen a 10 mg de morfina IM) (63,66).

La asociación de metamizol con paracetamol o con tramadol, 1 (1.6%) y 4 (6.3%) respectivamente, fue adecuada, debido a que el metamizol, a pesar de su inicio de acción IV más lento (1-2 horas) y vida media de eliminación más larga (7-9 horas) en comparación con ketorolaco (63); no incrementa de forma significativa el riesgo gastrointestinal y posee una ligera acción relajante de la musculatura lisa, además de sus efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, de acuerdo con Mesas A. en su GPC para el control del DPO y evaluación de la analgesia postoperatoria (33).

Con relación a la asociación de diclofenaco con paracetamol o con tramadol, 1 (1.6%) en cada caso, fueron adecuadas porque el diclofenaco presenta un rápido inicio de acción (15-30 min) y se utiliza para el tratamiento de DPO moderado a severo en intensidad de acuerdo con Solomon D. (62), aunque no fue tan frecuente su uso posiblemente por su corta vida media de eliminación (1-2 horas) (63).

En la tabla 18, se presenta el número de dosis que se usaron de cada medicamento para tratar el DPO, las cuales fueron adecuadas para todos los analgésicos excepto para el ketorolaco donde se administraron hasta 4 dosis, 5 (66.7%) y para el paracetamol hasta 6 dosis, 3 (33.3%), lo que excede la dosis máxima por día permitida que de acuerdo con el IMSS (39) es de 120 mg/día para el ketorolaco y 3000 mg/día para el paracetamol (dosis <2000 mg/día no aumentan el riesgo de complicaciones GI graves y dosis >4000 mg/día son hepatotóxicas), suponiendo que se usaron las dosis recomendadas (ketorolaco 30 mg IV cada 6 horas y paracetamol 500 mg vía oral cada 4 o 6 horas). En estos casos, la analgesia no incrementa pero sí el riesgo de complicaciones gastrointestinales como son dolor epigástrico, dispepsia y pirosis, que según Vladislavovna S. et al. (123) en la práctica clínica se presentan entre el 40 y 60% de los pacientes, mientras que las úlceras gástricas y duodenales tienen una frecuencia del 40% en pacientes con uso crónico de AINEs, de los cuales el 60% son asintomáticos. Estas reacciones adversas son, de acuerdo con Blanco-Tarrío E. (124) y Rivera-Ordoñez A. (43), consecuencia de una toxicidad "local" (derivada de su absorción a través de la mucosa a la luz gástrica con pH neutro mediante el cual son ionizados y quedan temporalmente atrapados en las células epiteliales gástricas donde pueden

dañarlas) y “sistémica” (derivada de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, lo que puede resultar en inhibición de la secreción de mucina, de bicarbonato y de fosfolípidos y aumento de la secreción de ácido gástrico) de manera independiente de la vía de administración utilizada.

7.2 Evaluación del manejo farmacológico de las náuseas y vómitos postoperatorios

La metoclopramida fue el principal fármaco administrado para el tratamiento de NVPO, 101 (71.1%), tanto en las cirugías ginecológicas como en las colecistectomías por laparoscopia, 16 (39.0%) y 85 (84.2%), respectivamente (tabla 19); sin embargo su uso no fue adecuado ya que dentro de las Directrices de Consenso para el Manejo de las Náuseas y los Vómitos Postoperatorios de la Sociedad de Anestesiología Ambulatoria (SAMBA por sus siglas en inglés), así como en las Pautas de Práctica para el Cuidado Postanestésico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA por sus siglas en inglés), no es considerada como un medicamento de primera elección al ser un antiemético débil, donde las dosis habituales de 10 mg IV no son efectivas para reducir su incidencia en el postoperatorio inmediato, a diferencia del ondansetrón que es 57% más efectivo; lo que podría explicar que en la tabla 21, la metoclopramida sea el único medicamento que recibieron hasta 4 dosis los pacientes, 2 (100%). Sin embargo, las dosis de 25 y 50 mg IV sí reducen las NVPO en un 37% pero no se administran debido al aumento del riesgo de efectos adversos como discinesia y síntomas extrapiramidales (89,93,95).

El segundo medicamento más administrado fue el ondansetrón, 18 (12.7%), tabla 19, establecido como primera elección de tratamiento por la ASA, la SAMBA, la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, y el Colegio Mexicano de Anestesiología. Su uso fue adecuado porque la mayoría de los pacientes recibió 1 dosis, 24 (17.9%), y solo uno recibió 2 dosis, 1 (5.6%) (tabla 20); el ondansetrón es “el estándar de oro”, y es el antiemético más estudiado de todos los antagonistas del receptor 5-HT₃ que ha demostrado ser el más costo-efectivo en la reducción de vómitos sobre la de náuseas, así como no presentar efectos sedantes (88,93–95).

Otro de los medicamentos que se empleó, aunque en menor medida, fue la dexametasona, 5 (3.5%), tabla 19, considerada tan efectiva como el ondansetrón. Sin embargo, su uso en el postoperatorio inmediato no fue adecuado debido a que su inicio de acción es lento (después de las 2 horas de administración) lo que la vuelve poco útil para el tratamiento de NVPO establecidas, en este aspecto la SAMBA recomienda que el mejor momento para su administración es después de la inducción de la anestesia (93). Y fue apropiado que los pacientes no recibieran más de una dosis, 9 (6.7%), durante su estancia en la unidad de recuperación postquirúrgica, porque la duración de su efecto es prolongado (72 horas) (88), tabla 20.

Una situación similar se presentó con la metilprednisolona, 1 (0.7%), tabla 19, efectiva para la prevención de náuseas y vómitos post-alta pero no para el tratamiento de NVPO según la SAMBA y la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (88,93), lo que hace que su uso no sea

adecuado. En cuanto a la hidrocortisona, 3 (2.1%), tabla 19, ésta presenta menor potencia que los otros dos corticoesteroides (55), por lo que tampoco es adecuado su uso para el tratamiento de NVPO.

El difenidol, 3 (2.1%), tabla 19, a pesar de su efecto antiemético directo en la zona de activación de los quimiorreceptores en el SNC, su comercialización no se encuentra disponible en los Estados Unidos por lo que ninguna GPC americana lo toma en cuenta como opción para el tratamiento de NVPO (87,93,95). En México se encuentra disponible pero los estudios entorno a su uso en el postoperatorio son escasos y solo recomiendan su administración cuando no se dispone de algún antiemético de primera línea, dado que su inicio de acción es lento (1 hora y media a 3 horas después de su administración), administrándose como profiláctico antes de la extubación (63,125–127); por lo que su uso para el tratamiento de NVPO establecidas no es adecuado.

En lo que respecta a la terapia doble (tabla 19), se usó la combinación de metoclopramida con butilhioscina, con dexametasona y con ondansetrón, 2 (1.4%), 1 (0.7%) y 5 (3.5%), respectivamente; pero la SAMBA menciona que cuando se emplea específicamente metoclopramida, las NVPO no se reducen más que en la monoterapia (93), por lo que no son adecuadas, al igual que no son adecuadas las terapias triples en las que se usó metoclopramida con butilhioscina y dexametasona, 1(0.7%); y metoclopramida con ondansetrón y dexametasona 1 (0.7%). La única terapia triple adecuada fue ondansetrón con dexametasona y difenidol, 1 (0.7%), ya que la combinación de los dos primeros agentes ha demostrado ser efectiva, y tan

segura como la monoterapia, adicional a que el difenidol sirve como profiláctico al ayudar a disminuir las náuseas después de la tercer hora (86,88,127).

7.3 Análisis de las interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas (IF) contraindicadas fueron las más frecuentes, 60 (58.3%); tabla 21, lo que representa un riesgo para los pacientes ya que teóricamente se pueden desencadenar reacciones adversas por su uso no adecuado, las cuales pueden ser clínicamente relevantes en función de las características del paciente (96,97). En este aspecto, alrededor del 6% de las muertes son debidas a interacciones potencialmente peligrosas (128).

Todas las IF contraindicadas que se identificaron, tabla 22, son combinaciones de dos AINEs, es decir duplicidades terapéuticas que no mejoran la eficacia pero sí aumentan la toxicidad, representando un alto riesgo de desencadenar o agudizar complicaciones gastrointestinales (úlceras, gastritis, hemorragia), y ese riesgo se incrementa en los pacientes de entre 60 y 79 años, 21 (35.0%), o mayores de 80 años, 3 (5.0%), una población con alteraciones en su farmacocinética (96,120,129); además, según los criterios de Beers y STOPP, así como la GPC de Interacciones Farmacológicas en el Adulto Mayor de la Secretaría de Salud, se recomienda evitar su uso al ser considerados potencialmente no adecuados (130–132).

En cuanto a las IF graves que se identificaron, tabla 23, se encuentra la de furosemida con AINE donde el diurético potencia la síntesis de prostaglandinas que

posteriormente aumentan el flujo renal, los AINEs bloquean esta actividad reduciendo el efecto antihipertensivo y diurético (96,97). Esta interacción no es adecuada en los pacientes mayores de 80 años en los que existe disminución de la filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal, lo que implica que la semivida plasmática de los fármacos aumente la probabilidad de nefrotoxicidad (133).

Otra IF grave es la de ketorolaco con corticoesteroides cuya asociación puede aumentar la probabilidad de presentar efectos adversos gastrointestinales relacionados con los AINE (úlceras o hemorragia gastrointestinal) (97). A pesar de ello, su uso en los pacientes de 40 a 59 años, 5 (26.3%) es adecuado siempre que se administren los corticoesteroides a dosis bajas y no existan factores de riesgo, contrario a lo que sucede con los pacientes de 60 a 79 años, 4 (33.3%), en quienes su uso no es adecuado (134).

Al tratarse de pacientes postquirúrgicos, el riesgo de hemorragia o al contrario de tromboembolia venosa (TEV) es mayor, por lo que la interacción de ketorolaco con enoxaparina se vuelve clínicamente relevante. Tal combinación de medicamentos no es necesaria en aquellos de entre 18 y 39 años, 1 (11.1%), ya que la probabilidad de desarrollar TEV es baja (<10%) y con la deambulación precoz se puede prevenir; mientras que los de 60 a 79 años, 1 (8.3%), tienen una probabilidad moderada (10-40%) y sí está indicada la heparina de bajo peso molecular (8), siempre que los AINE hayan sido interrumpidos (135); sin embargo, su combinación solo se consiente cuando la terapia convencional no ha conseguido los resultados esperados (96).

Por otra parte, la asociación de medicamentos que prolongan el intervalo QT como lo son metronidazol, levofloxacino y ondansetrón, se relaciona con un “riesgo conocido” de desencadenar una Torsade de Pointes (TdP), incluso cuando se siguen las pautas de administración (97,136). El uso de levofloxacino con metronidazol o con ondansetrón en pacientes de 60 a 79 años, 2 (16.7%) y 1 (8.3%) respectivamente, no es adecuado debido a que el intervalo QT aumenta con la edad y en consecuencia, se incrementan las probabilidades de alcanzar un nivel de QT grave; además de que después de los 65 años, el 72% de los casos presentan TdP inducida por fármacos (137,138). Tampoco es adecuado el uso de metronidazol con levofloxacino o con ondansetrón, o levofloxacino con ondansetrón en pacientes de 40 a 59 años, 1 (5.3%), 2 (10.5%) y 1 (5.3%) respectivamente, ya que se ha estimado que el 39% de los pacientes que reciben 2 o más fármacos que prolongan el intervalo QT, presentan esta reacción adversa; y del 33 al 51% de los casos han derivado en TdP por la administración concomitante de fármacos no cardíacos que prolongan el intervalo QT (139).

El tramadol se metaboliza a través de CYP3A4 y posteriormente CYP2D6 da lugar al metabolito O-desmetiltramadol, 300 veces más activo como agonista opiáceo μ que el compuesto de origen (140). Al ser la dexametasona un inductor de CYP3A4, se puede reducir la exposición al tramadol y, en consecuencia, requerirse dosis más elevadas para obtener su efecto terapéutico (141); a pesar de ello, el uso de estos medicamentos durante el postoperatorio inmediato en pacientes de entre 18 y 39 años, 2 (66.7%), es adecuado porque la interacción se manifiesta de 3 a 7 días después de su coadministración (96), permitiendo que aproximadamente el

68% de los pacientes que reciben esta terapia no presenten náuseas y vómitos, y que no se incremente significativamente la puntuación del dolor o del consumo de tramadol (142).

La coadministración de tramadol y metoclopramida si bien proporciona una analgesia efectiva y reduce las NVPO, la sedación que conlleva su uso, aún a dosis terapéuticas, es comparable con la de la morfina (97,143,144). En consecuencia, su uso no es adecuado en cualquier rango de edad porque podría prolongar la estancia de los pacientes en la unidad de recuperación postquirúrgica.

Por otro lado, el efecto analgésico del tramadol es principalmente a través de la inhibición de la recaptación de norepinefrina y serotonina, así como facilitación de la liberación de serotonina en la médula espinal, por lo que al administrar simultáneamente ondansetrón, un antagonista de los receptores 5-HT₃, se podría disminuir el efecto terapéutico del tramadol, aumentando su consumo aproximadamente un 30% durante las primeras 4 horas del postoperatorio y dando lugar a puntuaciones significativamente más altas de náuseas y vómitos dentro de las primeras 4 a 8 horas del postoperatorio (97,145,146). Debido a esto, el uso concomitante de tramadol y ondansetrón no es adecuado en ningún rango de edad.

8. CONCLUSIONES

Se identificaron 130 cirugías ginecológicas en las que se usaron analgésicos y antieméticos, se presentaron con mayor frecuencia entre los 40 y 59 años, 67 (51.5%), donde predominó la cirugía de mama, 46 (68.6%). De manera similar, se identificaron 208 colecistectomías por laparoscopia que se presentaron con mayor frecuencia entre los 40 y 59 años, 99 (47.6%), donde predominó el sexo femenino, 73 (73.7%).

Al evaluar el manejo farmacológico del DPO se determinó que el uso de analgésicos en monoterapia no fue adecuado en las cirugías ginecológicas ni en las colecistectomías por laparoscopia, 63 (50.0%) y 128 (65.0%) respectivamente, de acuerdo a lo que recomiendan la APS, la ASRA y la ASA en su GPC del manejo del DPO, así como la Red Mexicana Pain Out en sus Procedimientos específicos para el manejo del DPO.

En cuanto a la terapia analgésica combinada, las siguientes asociaciones son duplicidades terapéuticas no adecuadas según la Sociedad Española de Reumatología, la Asociación Española de Gastroenterología y la Sociedad Española de Cardiología en sus Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos, y el IMSS en su GPC para la prescripción farmacológica razonada para el adulto mayor:

- Dos o tres AINEs tanto en las cirugías ginecológicas como en las colecistectomías por laparoscopia, 25 (19.8%) y 44 (22.3%) respectivamente;

- más de dos AINEs con paracetamol y/o tramadol en las cirugías ginecológicas, 12 (31.6%);
- y más de dos AINEs con paracetamol o tramadol en las colecistectomías por laparoscopia, 10 (40.0%).

Por el contrario, las asociaciones que sí fueron adecuadas en ambos tipos de cirugía de acuerdo con el IMSS en su Guía de Prevención y manejo de las complicaciones postoperatorias en cirugía no cardíaca en el adulto mayor, y la Red Mexicana Pain Out en sus Procedimientos específicos para el manejo del DPO, incluyen:

- Paracetamol con diclofenaco, con ketorolaco y con metamizol, 1 (1.6%), 11(17.5%) y 1 (1.6%) respectivamente;
- tramadol con diclofenaco, con ketorolaco y con metamizol, 1 (1.6%), 21 (33.3%), 4 (6.3%) respectivamente;
- y tramadol con paracetamol y ketorolaco, 2 (3.2%).

Por otra parte, el uso de antieméticos en monoterapia solo fue adecuado en el caso de ondansetrón, 18 (12.7%), según la SAMBA en sus Directrices de consenso para el manejo de las NVPO, la SEDAR en sus recomendaciones para el tratamiento de las NVPO, la ASA en sus Pautas de práctica para el cuidado postanestésico y el Colegio Mexicano de Anestesiología en sus recomendaciones para el tratamiento de las NVPO. Sin embargo no fue adecuado en los casos de:

- Difenidol, 3 (2.1%), no es considerado en las GPC americanas ya que su comercialización no está disponible en EUA, en México los estudios no lo recomiendan.
- Metoclopramida, 101 (71.1%), según la SAMBA y la ASA.
- Dexametasona, hidrocortisona y metilprednisolona, 5 (3.5%), 3 (2.1%) y 1 (0.7%) respectivamente; según la SAMBA y la SEDAR.

En lo que respecta a las terapias antieméticas combinadas, únicamente fue adecuada la asociación de ondansetrón con dexametasona y difenidol, 1 (0.7%), de acuerdo con la SEDAR; en contraste, no fueron adecuadas las asociaciones que se presentan a continuación, según la SAMBA:

- Metoclopramida con butilhioscina, con dexametasona, y con ondansetrón, 2 (1.40%), 1 (0.7%) y 5 (3.5%), respectivamente;
- butilhioscina con metoclopramida y dexamentasona, 1 (0.7%);
- y ondansetrón con metoclopramida y dexametasona, 1 (0.7%).

También se analizaron las interacciones farmacológicas donde se determinó que de acuerdo con su severidad, las IF contraindicadas fueron las que se presentaron con más frecuencia, 60 (58.3%), todas ellas duplicidades terapéuticas no adecuadas principalmente para los pacientes de entre 60 y 79 años, 21 (35.0%), o mayores de 80 años, 3 (0.5%). En tanto que las IF graves, únicamente fueron adecuadas:

- Ketorolaco con corticoesteroides, en pacientes de 40 a 59 años, 5 (26.3%), siempre que se usen los corticoesteroides en dosis bajas y no existan factores de riesgo.
- Tramadol con dexametasona, en pacientes de 18 a 39 años, ya que la interacción se manifiesta entre 3 y 7 días después de su coadministración.

En conclusión el uso de medicamentos analgésicos y antieméticos en el manejo del dolor, náuseas y vómitos postoperatorios en cirugías ginecológicas y colecistectomías por laparoscopia, dentro del Hospital Regional “1° de Octubre” del ISSSTE, no fue adecuado a excepción de:

- Las asociaciones de analgésicos: paracetamol con AINE, tramadol con AINE, y tramadol con paracetamol y AINE.
- Ondansetrón como antiemético en monoterapia.
- La asociación de antieméticos: ondansetrón con dexametasona y difenidol.

9. PERSPECTIVAS

Que este estudio exponga la necesidad de incorporar al farmacéutico hospitalario dentro del equipo de salud en la práctica clínica para desarrollar principalmente las actividades de idoneidad de la prescripción y conciliación de la medicación, y en un futuro desarrollar una guía de práctica clínica adecuada a los recursos de la sala de recuperación quirúrgica donde se proponga un manejo integral del DPO y NVPO y posterior comparación de los resultados analizados en este estudio y los que se obtengan después de la implementación de la guía.

10. REFERENCIAS

1. Barris D. Cuestión de recursos. *Farm Prof.* 2001;15(3):28–35.
2. Organización Mundial de la Salud. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Vol. 5. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2002. p. 6.
3. Secretaría de Salud. Estudios de utilización de medicamentos. En: *Modelo Nacional de Farmacia Hospitalaria*. México: Secretaría de Salud; 2009. p. 151–5.
4. Arias A, Jiménez V. Bases de la metodología de los estudios de utilización de antibióticos en nuestros hospitales. *Escuela Andaluza de Salud Pública*. Granada; p. 75–105.
5. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. México: Diario Oficial de la Federación; 2017.
6. Organización Mundial de la Salud. Seguridad del paciente [Internet]. 2019 [citado el 23 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>
7. Organización Mundial de la Salud. La seguridad de la cirugía es una prioridad de salud pública. En: *El segundo reto mundial por la seguridad del paciente: La cirugía segura salva vidas*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2008. p. 4–6.

8. De Nadal M, Chocrón I, Camps A, Tormos P, Bosch C, Mesas A. Cuidados postoperatorios incluyendo tratamiento del dolor: Recomendaciones para la elaboración de un protocolo. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2013;60(SUPPL.1):94–104.
9. Treede R, Cohen M, Quintner J, Rysewyk S Van. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain Rep*. 2018;3(2):e643.
10. Rang H, Ritter J, Flower R, Henderson G. Analgésicos. En: Rang y Dale *Farmacología*. 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 509–29.
11. Argoff CE. Definiciones generales del dolor. En: *Tratamiento del dolor Secretos*. 4a ed. Barcelona: Elsevier, Inc; 2019. p. 1–5.
12. Raja S, Carr D, Cohen M, Finnerup N, Flor H, Gibson S, et al. IASP's Proposed New Definition of Pain Released for Comment [Internet]. 2019 [citado el 10 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=9218&navItemNumber=643>
13. Duarte RA, Argoff CE. Clasificación del dolor. En: *Tratamiento del dolor Secretos*. 4a ed. Barcelona: Elsevier, Inc; 2019. p. 6–7.
14. Organización Mundial de la Salud. Classification of pain in children. En: *WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses*. Geneva: Organización Mundial de la Salud; 2012. p. 16–22.

15. Covarrubias-Gómez A. Manual de Apoyo Avanzado en Dolor. México: ALGIA; 2018. 8–169 p.
16. The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, The National Pharmaceutical Council. Pain: Current Understanding of Assessment, Management, and Treatments. 2001. 4–94 p.
17. Boyd D, Butler M, Carr D, Cohen M, Devor M, Dworkin R, et al. Pain Terms. En: Classification of Chronic Pain (Revised). 2a ed. Washington: IASP; 2011.
18. Velasco M. Dolor neuropático. Rev Med Clin Condes. 2014;25(4):625–34.
19. García S, Marrupe D, Barrio MJ, Vargas R, García R, Quibén R. Diagnóstico: pautas diagnósticas y la adecuada gestión del dolor basal y del dolor irruptivo. Med Paliat. 2015;22(Supl. 1):10–4.
20. Marina PA. Psiquiatría y dolor crónico. Psicosom Psiquiatr. 2017;1(1):70–80.
21. Coutaux A. El dolor y su tratamiento en adultos. EMC-Tratado Med. 2019;23(1):1–15.
22. Chou R. Lumbalgia subaguda y crónica: tratamiento farmacológico y no farmacológico [Internet]. UpToDate. 2021 [citado el 16 de mayo de 2021]. Disponible en: [https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/subacute-and-chronic-low-back-pain-nonpharmacologic-and-pharmacologic-treatment?search=dolor subagudo&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default &display_rank=1#H35](https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/subacute-and-chronic-low-back-pain-nonpharmacologic-and-pharmacologic-treatment?search=dolor%20subagudo&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H35)

23. Asociación Internacional para el Estudio del Dolor. Guía para el manejo del Dolor en condiciones de bajos recursos. Washington: IASP; 2010. 13–138 p.
24. Universidad de Wisconsin. Pain Management [Internet]. 2010 [citado el 18 de noviembre de 2019]. Disponible en:
<http://projects.hsl.wisc.edu/GME/PainManagement/session2.2.html>
25. López S, López A, Zaballos M, Argente P, Bustos F, Carrero C, et al. Recomendaciones sobre el manejo del dolor agudo postoperatorio en cirugía ambulatoria. 2a ed. Madrid: Asociación Española de Cirugía Mayor Ambulatoria; 2012. 138 p.
26. López V. Dolor Postoperatorio en la URPA y Plantas de Hospitalización del Centro General del HUCA. Universidad de Oviedo; 2012.
27. Mariano ER. Tratamiento del dolor perioperatorio agudo. UpToDate; 2021.
28. Moreno-Monsiváis MG, Fonseca-Niño EE, Interrial-Guzmán MG. Factores asociados con la intensidad del dolor en pacientes mexicanos hospitalizados en periodo postoperatorio. *Rev Soc Esp Dolor*. 2017;24(1):4–10.
29. Sada Ovalle T, Delgado Hernández E, Castellanos Olivares A. Prevalencia del dolor postoperatorio en cirugía electiva de pacientes del hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS. *Rev la Soc Esp del Dolor*. 2011;18(2):91–7.
30. Calderón-Estrada M, Pichardo-Cuevas M, Suárez-Muñiz MPB, Ramírez-Montiel ML, Contreras-Carreto NA. Calidad de atención del dolor postoperatorio en cirugía ginecológica. *Rev Invest Med Sur Mex*.

2012;19(3):144–8.

31. Schug SA, Lavand P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede R-D. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain*. 2019;160(1):45–50.
32. Covarrubias-Gómez A, Garduño-López AL, Monroy-Álvarez CJ, Alvarado-Pérez J. Curso de Apoyo Avanzado en Dolor Agudo Perioperatorio (AADAP). *Rev Mex Anesthesiol*. 2016;39:s240-S242.
33. Mesas Á. Guía de Práctica Clínica para el Control del Dolor Postoperatorio y Evaluación de la Analgesia Postoperatoria. Universidad Autónoma de Barcelona; 2015.
34. Hernández C, Díaz-Heredia J, Berraquero ML, Crespo P, Loza E, Ruiz MÁ. Factores predictores prequirúrgicos de dolor posquirúrgico en pacientes sometidos a artroplastia de cadera o rodilla. Una revisión sistemática. *Reum Clin*. 2015;11(6):361–80.
35. Argoff CE, Dubin A, Pilitsis JG. Poblaciones de pacientes especiales. En: *Tratamiento del dolor Secretos*. 4a ed. Barcelona: Elsevier, Inc; 2019. p. 173–91.
36. Solheim N, Östlund S, Gordh T, Arne L. Women report higher pain intensity at a lower level of inflammation after knee surgery compared with men. *Pain Rep*. 2017;2(e595):1–8.
37. Schug SA, Pogatzki-Zahn EM. Chronic Pain after Surgery or Injury. *Pain*. 2011;19(1):1–5.

38. Málek J, Ševčík P, Bejšovec D, Gabrhelík T, Hnilicová M, Křikava I, et al. Postoperative Pain Management. 3a ed. República Checa; 2017. 9–64 p.
39. Instituto Mexicano del Seguro Social. Prevención y Manejo de las Complicaciones Postoperatorias en Cirugía no Cardíaca en el Adulto Mayor. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2013. 5–134 p.
40. Soler E, Faus M, Montaner M. El dolor postoperatorio en la actualidad: Un problema de calidad asistencial. *Farm Hosp.* 2000;24(3):123–35.
41. Martos-Benítez FD, Gutiérrez-Noyola A, Echevarría-Vítores A. Complicaciones postoperatorias y resultados clínicos en pacientes operados por cáncer torácico y gastrointestinal: Estudio de cohorte prospectivo. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016;28(1):40–8.
42. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res.* 2017;10:2287–98.
43. Rivera-Ordoñez A. Dolor agudo postoperatorio. *Rev Mex Anestesiol.* 2016;39(Supl. 1):S174–7.
44. Decruynaere C, Bragard D. Evaluación del dolor: aspectos metodológicos y utilización en la clínica. *EMC - Kinesiterapia - Med física.* 2018;39(4):1–14.
45. Vicente M, Delgado S, Bandrés F, Ramírez M, Capdevila L. Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios. *Rev Soc Esp Dolor.* 2018;25(4):228–36.
46. Rosa-Díaz J, Navarrete-Zuazo V, Díaz-Mendiondo M. Aspectos básicos del

- dolor postoperatorio y la analgesia multimodal preventiva. *Rev Mex Anesthesiol.* 2014;37(1):18–26.
47. Covarrubias-Gómez A. El manejo del dolor agudo postoperatorio: una década de experiencias. *Rev Mex Anesthesiol.* 2013;36(Supl. 1):S179–82.
 48. Plancarte R, Guajardo J, Guillen R. Manejo integral del dolor. *Cancerología.* 2006;1:273–81.
 49. Zas V, Rodríguez JR, Silva E. El dolor y su manejo en los cuidados paliativos. *Panor Cuba y Salud.* 2013;8(2):41–8.
 50. Gutiérrez A. Tratamiento del dolor: técnicas locorregionales. *Bloqueos. Oncol.* 2005;28(3):144–6.
 51. Puebla F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico. *Oncol.* 2005;28(3):139–43.
 52. Nestler EJ, Hyman SE, Holtzman DM, Malenka RC. Capítulo 11: Dolor [Internet]. 3a ed. *Neurofarmacología Molecular. Fundamentos de neurociencia clínica.* Madrid: McGraw-Hill Education; 2017 [citado el 25 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2187§ionid=165241891>
 53. Solomon DH. AINE: farmacología y mecanismo de acción [Internet]. *UpToDate.* 2019 [citado el 5 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/nsaids-pharmacology-and-mechanism-of->

action?search=aines&source=search_result&selectedTitle=4~147&usage_type=default&display_rank=3

54. Goodman LS, Gilman A. Antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos; farmacoterapia de la gota. En: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12a ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2012. p. 959–1004.
55. Rang H, Ritter J, Flower R, Henderson G. Antiinflamatorios e inmunodepresores. En: Rang y Dale Farmacología. 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 317–34.
56. Furst DE, Ulrich RW, Prakash S. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos, antirreumáticos modificadores de la enfermedad, analgésicos no opioides y fármacos usados en la gota. En: Farmacología Básica y Clínica. 12a ed. China: McGraw-Hill Interamericana; 2013. p. 635–57.
57. Rang H, Ritter J, Flower R, Henderson G. Hormonas locales 1: histamina y lípidos biológicamente activos. En: Rang y Dale Farmacología. 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 212–21.
58. Smyth EM, Grosser T, FitzGerald GA. Autacoides derivados de los lípidos: eicosanoides y factor activador de plaquetas. En: Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12a ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2012. p. 937–57.
59. Smyth EM, FitzGerald GA. Eicosanoides: prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y compuestos similares. En: Farmacología Básica y Clínica. 12a ed. China: McGraw-Hill Interamericana; 2013. p. 313–29.

60. Abramson SB. Aspirina: mecanismo de acción, toxicidades importantes y uso en enfermedades reumáticas [Internet]. UpToDate. 2019 [citado el 5 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/aspirin-mechanism-of-action-major-toxicities-and-use-in-rheumatic-diseases?search=ASPIRINA&source=search_result&selectedTitle=2~148&usage_type=default&display_rank=1
61. Solomon DH. AINE: uso terapéutico y variabilidad de la respuesta en adultos [Internet]. UpToDate. 2020 [citado el 5 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/nsaids-therapeutic-use-and-variability-of-response-in-adults?search=aines&source=search_result&selectedTitle=2~147&usage_type=default&display_rank=1
62. Solomon DH. AINE no selectivos: descripción general de los efectos adversos [Internet]. UpToDate. 2020 [citado el 10 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/nonselective-nsaids-overview-of-adverse-effects?search=AINES&source=search_result&selectedTitle=3~147&usage_type=default&display_rank=2#H9
63. IBM Watson Health. Micromedex [Internet]. 2020 [citado el 20 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/>

64. PLM. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas [Internet]. 2020 [citado el 20 de marzo de 2020]. Disponible en:
<https://www.medicamentosplm.com/Home/Sustancia/A/1>
65. Consejo de Salubridad General. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. Cuadro básico y catálogo de medicamentos. 2017a ed. México: Consejo de Salubridad General; 2017. 651 p.
66. UpToDate. Analgésicos no opioides y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) disponibles por vía parenteral: dosis habitual para adultos con dolor agudo o inflamación [Internet]. [citado el 23 de marzo de 2021]. Disponible en: [https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/image?imageKey=ANEST%2F99323&topicKey=ANEST%2F398&search=dolor agudo postoperatorio&source=outline_link&selectedTitle=1~150](https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/image?imageKey=ANEST%2F99323&topicKey=ANEST%2F398&search=dolor%20agudo%20postoperatorio&source=outline_link&selectedTitle=1~150)
67. Yaksh TL, Wallace MS. Opioides, analgesia y tratamiento del dolor. En: Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12a ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2012. p. 481–525.
68. Schumacher MA, Basbaum AI, Way WL. Analgésicos opioides y antagonistas. En: Farmacología Básica y Clínica. 12a ed. China: McGraw-Hill Interamericana; 2013. p. 543–64.
69. Harkouk H, Pares F, Daoudi K, Fletcher D. Farmacología de los opioides. EMC-Anestesia-Reanimación. 2018;44(2):1–24.

70. Portenoy RK, Mehta Z, Ahmed E. Prevención y tratamiento de los efectos secundarios en pacientes que reciben opioides para el dolor crónico [Internet]. UpToDate. 2020 [citado el 10 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/prevention-and-management-of-side-effects-in-patients-receiving-opioids-for-chronic-pain?search=OPIOIDES&topicRef=93598&source=see_link#H3871239225
71. Sevarino KA. Abstinencia de opioides en adultos: manifestaciones clínicas, curso, evaluación y diagnóstico [Internet]. UpToDate. 2019 [citado el 10 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/opioid-withdrawal-in-adults-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis?search=sindrome de abstinencia&topicRef=120005&source=see_link#H2878809650
72. Rang H, Ritter J, Flower R, Henderson G. Antidepresivos. En: Rang y Dale Farmacología. 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 570–88.
73. Rang H, Ritter J, Flower R, Henderson G. Antiepilépticos. En: Rang y Dale Farmacología. 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 546–58.
74. Rang H, Ritter J, Flower R, Henderson G. Anestesia general. En: Rang y Dale Farmacología. 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 498–508.
75. Rang H, Ritter J, Flower R, Henderson G. Anestésicos locales y otros fármacos que afectan los canales de sodio. En: Rang y Dale Farmacología. 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 530–5.
76. Rang H, Ritter J, Flower R, Henderson G. Hipófisis y corteza suprarrenal.

- En: Rang y Dale Farmacología. 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 402–17.
77. Chou R, Gordon DB, Leon-Casasola O, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Commi. *J Pain*. 2016;17(2):131–57.
 78. Aubrun F, Nouette-Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, et al. Revision of expert panel's guidelines on postoperative pain management. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38(4):405–11.
 79. Luna-Hernández P, Chaparro-Zepeda VJ, Cisneros-Rivas FJ, Zamora-Meraz R. Analgesia en histerectomía. *Rev Mex Anesthesiol*. 2019;42(3):201.
 80. Castro-Garcés L. Analgesia para cirugía abdominal laparoscópica. *Rev Mex Anesthesiol*. 2019;42(3):211.
 81. Perezamador-del Cueto M, Sarabia-Collazo Á. Analgesia para cirugía de mama. *Rev Mex Anesthesiol*. 2019;42(3):209.
 82. The European Society of Regional Anesthesia & Pain Therapy. PROSPECT: Histerectomía laparoscópica [Internet]. 2018 [citado el 21 de marzo de 2020]. Disponible en:
<https://esraeurope.org/prospect/procedures/laparoscopic-hysterectomy-2018/summary-recommendations-10/>
 83. The European Society of Regional Anesthesia & Pain Therapy. PROSPECT:

Histerectomía abdominal. 2006.

84. The European Society of Regional Anesthesia & Pain Therapy. PROSPECT: Colectomía laparoscópica [Internet]. 2017 [citado el 21 de marzo de 2020]. Disponible en:
<https://esraeurope.org/prospect/procedures/laparoscopic-cholecystectomy-2017/summary-recommendations-12/>
85. Jacobs A, Lemoine A, Joshi GP, Velde M, Bonnet F. PROSPECT guideline for oncological breast surgery: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia*. 2020;75(5):664–73.
86. Diemunsch P, Noll E. Náuseas y vómitos postoperatorios. *EMC - Anestesia-Reanimación*. 2016;42(4):1–15.
87. Tabrizi S, Malhotra V, Turnbull ZA, Goode V. Implementation of Postoperative Nausea and Vomiting Guidelines for Female Adult Patients Undergoing Anesthesia During Gynecologic and Breast Surgery in an Ambulatory Setting. *J Perianesth Nurs*. 2019;34(4):851–60.
88. Veiga-Gil L, Pueyo J, López-Olaondo L. Náuseas y vómitos postoperatorios: fisiopatología, factores de riesgo, profilaxis y tratamiento. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2017;64(4):223–32.
89. Nazar J. C, Bastidas E. J, Coloma D. R, Zamora H. M, Fuentes H. R. Prevención y tratamiento de pacientes con náuseas y vómitos postoperatorios. *Rev Chil Cir*. 2017;69(5):421–8.

90. Rang H, Ritter J, Flower R, Henderson G. Aparato digestivo. En: Rang y Dale Farmacología. 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 367–75.
91. Longstreth GF, Hesketh PJ. Características de los medicamentos antieméticos [Internet]. UpToDate. 2020 [citado el 2 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/characteristics-of-antiemetic-drugs?search=antiemeticos&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H12](https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/characteristics-of-antiemetic-drugs?search=antiemeticos&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H12)
92. Gómez-Arnau J, Aguilar J, Bovaria P, Busto F, Andrés J, Pinta J, et al. Recomendaciones de prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios y/o asociados a las infusiones de opioides. *Cir May Amb.* 2010;15(4):124–40.
93. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, et al. Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg.* 2014;118(1):85–113.
94. Carrillo-Esper R, Monteros-Estrada, Isis Espinoza Nava-López JA. Náusea y vómito postoperatorio. *Rev Mex Anesthesiol.* 2012;35(2):122–31.
95. Apfelbaum JL, Silverstein JH, Chung FF, Connis RT, Fillmore RB, Hunt SE, et al. Practice Guidelines for Postanesthetic Care. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Postanesthetic Care. *Anesthesiology.* 2013;118(2):291–307.
96. Aldaz A, Arocas V, Delgado O, Eyaralar T, Gil G, Girona L, et al.

Introducción a las interacciones farmacológicas. 1a ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013. 730 p.

97. UpToDate. Interacciones farmacológicas de Lexicomp [Internet]. [citado el 20 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist
98. Gastal G. Minimally Invasive Gynecology: A Therapeutic (R)evoluion! En: Minimally Invasive Gynecology. Nueva York: Springer; 2018. p. 1–3.
99. López-Torres J, Piedracoba Cadahía D, Alcántara Noalles MJ, Simó Cortés T, Argente Navarro P. Factores perioperatorios que contribuyen a la aparición de dolor o náuseas y vómitos postoperatorios en cirugía laparoscópica ambulatoria. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2019;66(4):189–98.
100. Botchorishvili R, Gremeau A-S, Campagne-Loiseau S, Kaemmerlen A-G, Canis M, Chauvet P, et al. Laparoscopia y cirugía laparoscópica: principios generales e instrumental. *EMC - Ginecol.* 2018;54(2):1–17.
101. Cotte B, de Lapasse C, Nohuz E, Rivoire C, Tamburro S, Boughizane S, et al. Cirugía laparoscópica. *EMC - Ginecol.* 2008;44(2):1–22.
102. Evangelio J. Aparato digestivo. En: *Anatomofisiología y patología básicas.* Madrid: Editorial Síntesis; 2016. p. 152–61.
103. Pham TH, Hunter JG. Vesícula biliar y sistema biliar extrahepático. En: *Principios de cirugía.* 10a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.

104. Tortora G, Derrickson B. Aparato reproductor femenino. En: Principios de Anatomía y Fisiología. 13a ed. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana; 2015. p. 1143–59.
105. Arévalo I, Roqué M. Eficacia de la cirugía ginecológica robótica comparada con cirugía laparoscópica. Barcelona; 2017.
106. Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG. Operaciones para trastornos ginecológicos benignos. En: Williams: Ginecología. México: McGraw-Hill Interamericana; 2009. p. 905–29.
107. Hunt KK, Robertson JF, Bland KI. Mama. En: Principios de cirugía. 10a ed. New York: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2015.
108. Rodríguez SA, Carpuso M. Epidemiología del cáncer de mama. Ginecol Obs Mex. 2006;74(11):585–93.
109. Tena G. Ginecología y obstetricia. Ciudad de México: Alfil; 2013. 680 p.
110. Gómez-Pue D, Ibarrola-BuenAbad E, Lara-Núñez D, Vázquez-Alvarado A, Pérez-Quintanilla M. Salpingectomía como opción de reducción del riesgo de cáncer de ovario. Ginecol Obs Mex. 2016;84(9):614–9.
111. INEGI. Censos y Conteos de Población y Vivienda [Internet]. 2015 [citado el 18 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/temas/estructura/>
112. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y

Tratamiento de Colecistitis y Colelitiasis. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2010. 1–38 p.

113. Blas R, Montoya J, Gaytán O. Incidencia de enfermedad vesicular y sus complicaciones, en pacientes sometidos a cirugía de obesidad en el CMN “20 de Noviembre”. Seguimiento a un año. *Rev Mex Cir Endosc.* 2014;15(1–4):30–4.
114. Villegas-Sotelo E. Analgésicos no opioides. *Rev Mex Anesthesiol.* 2019;42(3):2016.
115. Pacheco-Carroza EA. Visceral pain, mechanisms, and implications in musculoskeletal clinical practice. *Med Hypotheses.* 2021;153:1–9.
116. Oriol-López SA, Hernández-Bernal CE, Aguilar-Juárez MI, Álvarez-Flores AA. Tratamiento del dolor postoperatorio en cirugías abdominales laparoscópicas con dexketoprofeno trometamol comparado con ketorolaco trometamina. *Rev Mex Anesthesiol.* 2018;41(2):96–104.
117. Kansal A, Hughes J. Visceral pain. *Anaesth Intensive Care Med.* 2019;17(11):543–7.
118. Basurto X, Perea L. Antiinflamatorios para el cólico biliar : revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31(1):1–7.
119. Johnson AC, Greenwood-Van B. The Pharmacology of Visceral Pain. En: *Pharmacological Mechanisms and the Modulation of Pain.* 1a ed. Oklahoma: Elsevier Inc.; 2016. p. 273–301.

120. Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Perez-Aísa Á, et al. Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG). *Reum Clin.* 2014;10(2):68–84.
121. Garduño-López AL, Castro-Garcés L, Acosta-Nava VM. Evaluación del dolor postoperatorio, estandarización de protocolos de actuación y mejora continua basada en resultados. *Rev Mex Anesthesiol.* 2019;42(3):160–6.
122. Baca J, Cordero MÁ, Cruz A, Hernández M, Valdivia F. Guía de Práctica Clínica para la Prescripción farmacológica razonada para el adulto mayor. Evidencias y recomendaciones. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2010. 106 p.
123. Vladislavovna S, Torres-Arreola L del P, Reyes-Morales H. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos en la terapia del dolor. Orientación para su uso en el primer nivel de atención. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2006;44(6):565–72.
124. Blanco-Tarrío E. Tratamiento del dolor agudo. *Semergen.* 2010;36(7):392–8.
125. González EG, Delgado MM, Alamilla C, Trejo J de J, Salazar CM. Estudio comparativo de la eficacia entre difenidol, ondansetrón y metoclopramida para la prevención y tratamiento de la náusea y el vómito posoperatorios en pacientes sometidos a intervención quirúrgica de oído y mastoides. *Rev Esp Med Quir.* 2008;13(4):153–8.

126. Guerra-Gómez C, Gil-Ascencio M, Loretto-Guerra C, Morgado-Pérez J. Comparación de la eficacia de difenidol vs dexametasona para disminuir la náusea y el vómito posoperatorios en pacientes sometidos a timpanoplastia, mastoidectomía o ambas. *An Orl Mex.* 2015;60(1):1–5.
127. Del Villar A. Ondansetrón vs difenidol en el control de náusea y vómito en el postoperatorio inmediato para cirugía de colecistectomía laparoscópica. Universidad Veracruzana; 2012.
128. Morales-Olivas FJ, Estañ L. Interacciones farmacológicas de los fármacos antihipertensivos. *Med Clin.* 2005;124(20):782–9.
129. Loza E. AINes en la práctica clínica: lo que hay que saber. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2011;35(3):88–95.
130. Avalos AM, Cortez RM, Cruz MM, Medina GR, Cordero MÁ, Peralta ML, et al. Guía de Práctica Clínica de “Interacciones farmacológicas potenciales en la atención del Adulto Mayor”. México: Secretaría de Salud; 2010. 67 p.
131. The American Geriatrics Society. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;00(00):1–21.
132. Delgado E, Montero B, Muñoz M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano I, Sánchez-Castellano C, et al. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2015;50(2):89–96.
133. Hayek S, Sondhi N. Dolor en el paciente anciano. En: Tratamiento del dolor

Secretos. 4a ed. Barcelona: Elsevier Inc; 2019. p. 184–91.

134. Loza E. Revisión sistemática: ¿hay alguna razón para contraindicar el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos y esteroides? *Reum Clin.* 2008;4(6):220–7.
135. Lovenox (enoxaparina) [información de prescripción]. Bridgewater, Nueva Jersey: Sanofi-Aventis US LLC; 2018.
136. Woosley R, Heise C, Gallo T, Tate J, Woosley D, Romero K. QTdrugs List [Internet]. AZCERT, Inc. 2013 [citado el 12 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.crediblemeds.org/index.php/drugsearch>
137. Rabkin SW. Impact of Age and Sex on QT Prolongation in Patients Receiving Psychotropics. *Can J Psychiatry.* 2015;60(5):206–14.
138. Woosley R, Heise C, Gallo T, Woosley R, Romero K. QTFactors List [Internet]. AZCERT, Inc. 2013 [citado el 12 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.crediblemeds.org/ndfa-list/>
139. Zeltser D, Justo D, Halkin A, Prokhorov V, Heller K, Viskin S. Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(4):282–90.
140. Holtzman M, Hale C. Opioids Used for Mild to Moderate Pain. En: *Essentials of Pain Medicine.* 4a ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 385–388.e1.
141. Product Information: ULTRAM® ER oral extended-release tablets, tramadol HCl oral extended-release tablets. Titusville, NJ: Valeant Pharmaceuticals

International Inc; 2016.

142. Tuncer S, Bariskaner H, Yosunkaya A, Tavlan A. Influence of Dexamethasone on Nausea and Vomiting during Patient-Controlled Analgesia with Tramadol. *Clin Drug Invest.* 2002;22(8):547–52.
143. Pang W-W, Wu H-S, Lin C-H, Chang D-P, Huang M-H. Metoclopramide decreases emesis but increases sedation in tramadol patient-controlled analgesia. *Can J Anesth.* 2002;49(10):1029–33.
144. Pang W, Liu Y-C, Maboudou E, Chen TX, Choies JM, Liao C-C, et al. Metoclopramide Improves the Quality of Tramadol PCA Indistinguishable to Morphine PCA: A Prospective, Randomized, Double Blind Clinical Comparison. *Pain Med.* 2013;14(9):1426–34.
145. Aronson J, editor. Tramadol. En: *Meyler's Side Effects of Drugs.* 16a ed. Elsevier B.V.; 2016. p. 91–104.
146. De Witte JL, Schoenmaekers B, Sessler DI, Deloof T. The Analgesic Efficacy of Tramadol is Impaired by Concurrent Administration of Ondansetron. *Anesth Analg.* 2001;92:1319–21.