

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE SONORA  
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO “DR. ERNESTO RAMOS BOURS”

DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA

# TESIS

**“ANALGESIA COMPARATIVA ENTRE LUMIRACOXIB VS  
NALBUFINA EN PACIENTES CON FRACTURA DE MIEMBRO  
PÉLVICO PROGRAMADOS PARA OSTEOSÍNTESIS BAJO  
BLOQUEO PERIDURAL”**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN  
ANESTESIOLOGÍA

**PRESENTA:  
DRA. BRISA ALBA ROSA MAGDALENO MORA**

**ASESORES Y COLABORADORES  
DR. HUGO MOLINA CASTILLO  
DR. JAIME REBEIL FÉLIX  
MAESTRO JOSÉ MIGUEL NORZAGARAY MENDIVIL**

HERMOSILLO, SONORA.

FEBRERO 2007



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE SONORA  
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO "DR. ERNESTO RAMOS BOURS"

DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA

# TESIS

**"ANALGESIA COMPARATIVA ENTRE LUMIRACOXIB VS  
NALBUFINA EN PACIENTES CON FRACTURA DE MIEMBRO  
PÉLVICO PROGRAMADOS PARA OSTEOSÍNTESIS BAJO  
BLOQUEO PERIDURAL"**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN  
ANESTESIOLOGÍA

**PRESENTA:  
DRA. BRISA ALBA ROSA MAGDALENO MORA**

**ASESORES Y COLABORADORES  
DR. HUGO MOLINA CASTILLO  
DR. JAIME REBEIL FÉLIX  
MAESTRO JOSÉ MIGUEL NORZAGARAY MENDIVIL**

HERMOSILLO, SONORA.

FEBRERO 2007

## **FIRMAS DE CONFORMIDAD Y ACEPTACIÓN DE TESIS**

**DR. GUSTAVO NEVÁREZ GRIJALVA**  
DIRECTOR MÉDICO

**DR. JOAQUÍN SÁNCHEZ GONZÁLEZ**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA, CAPACITACIÓN E INVESTIGACIÓN

**DR. VÍCTOR MANUEL BERNAL DÁVILA**  
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

**DR. HUGO MOLINA CASTILLO**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA Y ASESOR DE TESIS

**DR. JAIME REBEIL FÉLIX**  
ASESOR DE TESIS

**MAESTRO JOSÉ MIGUEL NORZAGARAY MENDIVIL**  
ASESOR METODOLÓGICO

**DRA. BRISA ALBA ROSA MAGDALENO MORA**  
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE ANESTESIOLOGÍA

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias, palabra tan sencilla pero la cual dice mucho por lo cual agradezco a Dios por darme la oportunidad de la vida, me ha guiado de su mano para así poder llegar a esta meta, sin Él sería en vano todo mi esfuerzo.

Gracias a mis padres y hermano quienes me educaron dentro de la virtud de los valores y siempre han sido mi apoyo tanto en cuestiones académicas como en la vida misma, son y serán los cimientos de mi vida.

Gracias a mis maestros con los cuales entable una relación de amistad y quienes siempre estuvieron ahí para resolver mis dudas y apoyarme en mi desarrollo como médico anesthesiólogo.

Gracias a mis compañeros residentes, con los cuales sorteamos las jornadas de trabajo con el objetivo de la academia y aprendizaje en un ambiente cordial superando las pruebas que la residencia implica.

Gracias a todo el personal de enfermería quienes siempre me apoyaron y estuvieron conmigo y que más de alguna hubo una relación estrecha, incluso, supliendo en cierta manera el rol de Madre para ayudarme a mi desarrollo personal.

Gracias Archivaldo, que llegaste en el momento justo, tú que incondicionalmente estás conmigo apoyándome para así alcanzar metas en común realizándonos como personas y médicos.

Gracias, palabra la cual describe mis sentimientos hacia todas las personas quienes colaboraron para llegar a término esta etapa de mi vida.

He aquí el esfuerzo de mi inquietud por ser médico, de lograr con éxito el término de mi residencia en Anestesiología. Todo este esfuerzo concluye con este trabajo el cual lo he logrado gracias a los pacientes, a cada uno de ellos los cuales confiaron plenamente en mí, en mis conocimientos para lograr erradicar el dolor transquirúrgico y llevarlos a una recuperación digna de su enfermedad.

## **ÍNDICE**

AGRADECIMIENTOS	
INTRODUCCIÓN	4
<b>CAPITULO I. MARCO TEÓRICO</b>	
1.1 Antecedentes Históricos del dolor	5
1.2 Definición y Clasificación del dolor	7
1.3 Anatomía y fisiología de la nocicepción	10
1.4 Fisiología de la nocicepción	14
1.5 Fisiopatología del dolor	16
1.6 Evaluación del paciente con dolor	21
1.7 Medición del dolor	22
1.7.1 Problema en la evaluación del dolor	22
1.7.2 Medición del dolor en la clínica	23
1.7.3 Informes subjetivos del dolor	24
1.7.4 Mediciones y observaciones de conducta	26
1.7.5 Correlaciones fisiológicas	26
1.8 Tratamiento	27
1.8.1 Analgésicos no opioides	27
1.8.2 Analgésicos opioides	29
1.8.3 Opioides menores	30
1.8.4 Opioides mayores	31
1.8.5 Fármacos adyuvantes	32
1.8.6 Analgesia Preventiva	33
1.8.7 Unidades del Dolor	33
1.9 Nalbufina	34
1.9.1 Descripción de Nalbufina	34
1.9.2 Mecanismo de acción de Nalbufina	34
1.9.3 Farmacocinética de Nalbufina	36
1.9.4 Indicaciones de Nalbufina	36
1.9.5 Contraindicaciones y precauciones de Nalbufina	36
1.9.6 Interacciones con medicamentos y reacciones adversas	38
1.10 Lumiracoxib	39
1.10.1 Descripción de Lumiracoxib	39
1.10.2 Mecanismo de acción de Lumiracoxib	39
1.10.3 Eficacia de Lumiracoxib	40
1.10.4 Farmacocinética de Lumiracoxib	40
1.10.5 Indicaciones y contraindicaciones de Lumiracoxib	43
1.10.6 Advertencias y precauciones de Lumiracoxib	43
1.10.7 Interacciones farmacodinámicas	46

## **CAPITULO II. MATERIAL Y MÉTODOS**

2.1 Planteamiento del problema	48
2.2 Hipótesis	48
2.3 Objetivos	48
2.4 Justificación	49
2.5 Diseño	49
2.6 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	51
2.7 Cédula de recolección de datos	52
2.8 Descripción general del estudio	52
2.9 Análisis de datos	53
2.10 Recursos	53
2.11 Resultados	54

## **CAPITULO III. DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

3.1 Discusión	63
3.2 Conclusiones	64
3.3 Recomendaciones	65
ANEXOS	66
BIBLIOGRAFÍA	69

## INTRODUCCIÓN

Desde los inicios de la década del setenta la analgesia postoperatoria ha despertado gran interés científico, el que se manifiesta por la aparición de un gran número de trabajos sobre el tema en la literatura médica. El descubrimiento de los receptores a opiáceos, su demostración a nivel medular, y el reconocimiento amplio en la literatura de la mala calidad de la analgesia postoperatoria en la práctica clínica, permitieron el desarrollo de técnicas como el uso de opiáceos por vía intratecal y más tarde el de la analgesia sistémica controlada por el paciente, que han sido un real aporte terapéutico. El desarrollo de dolor agudo han contribuido a mejorar significativamente el conocimiento y la calidad de la analgesia posoperatoria.

Sin embargo, aún hoy, un porcentaje elevado de pacientes reciben una analgesia insuficiente. Los pacientes que son sometidos a una cirugía muy dolorosa (p.ej. cirugías torácicas, ortopédicas), pero que presenta bajo riesgo de complicaciones derivadas de ella, son tempranamente trasladados a sus salas; es común que la relación entre ellos y el personal de enfermería sea menos estrecha que en recuperación y esté muy influenciada por el temor que despiertan en el personal de enfermería las reacciones adversas que los opiáceos pudieran provocar en los pacientes. Esto invariablemente deriva en un tratamiento mal controlado e inoportuno del dolor, favoreciendo el uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en desmedro del empleo de opiáceos parenterales.

Existen numerosas alternativas para el alivio del dolor, sin embargo, **muchos de los errores que se cometen y las causas de una mala analgesia son consecuencia de una elección inapropiada de la técnica para un momento determinado, y no de la técnica *per se***. Las primeras cuatro horas de postoperatorio son siempre muy críticas pues corresponde a los momentos de mayor dolor, y parece hoy claro que impidiendo la aparición de dolor, se hace más fácil controlar el dolor en las horas siguientes. Y la razón de haber realizado este protocolo fué para ofrecerle al paciente un fármaco más potente, más accesible, en monodosis y de fácil alcance (no es un fármaco controlado).

Por lo antes mencionado se realizó el siguiente estudio prospectivo, aleatorio, longitudinal, doble ciego con 40 pacientes, los cuales se dividieron en 2 grupos de 21 Y 19 pacientes, con diagnóstico de fractura de miembro pélvico, postoperados de

osteosíntesis de miembro pélvico, todos los pacientes seleccionados cumplieron los criterios de inclusión a los cuales se les administró nalbufina o lumiracoxib una hora previa a la cirugía, y se valorará estrechamente en las primeras 24 horas del procedimiento mediante la medición del dolor por medio de la Escala Visual Análoga y cambios en las variables hemodinámicas, y encontrando que no hubo diferencia significativa con respecto a la analgesia obtenida así como a las variables hemodinámicas.

## **CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO.**

### **1.1 HISTORIA DEL DOLOR**

El dolor, ya bien sea considerado como síntoma o enfermedad, es eterno: existe desde siempre; es inevitable: no se puede predecir ni luchar contra su aparición y tampoco podemos definirlo con precisión, a pesar de lo mucho que se ha dicho y escrito sobre él. Lógico es pensar, por tanto, que el dolor existió, desde el comienzo de la vida o desde la aparición del hombre sobre la tierra. Según las doctrinas cristianas, después de la creación de Eva, que tuvo lugar a través de un acto necesariamente doloroso para el cual Adán fue sometido a un plácido sueño, ella misma y toda su descendencia fueron castigados con el dolor del parto (1,2).

No fué posible definir conceptualmente el dolor como una sensación somática, y seguramente no podrá serlo, al igual que ocurre con otras sensaciones, que sólo se puede conocerlas a través de una interpretación personal, exclusivamente por la experiencia. Para el médico y para el enfermo es útil la interpretación del síntoma o vivencia dolorosa; para el filósofo, en cambio, es más importante su implicación en el intento de una interpretación de la concepción del mundo y de la vida, que la vivencia dolorosa misma (3).

La actitud del hombre ante el dolor, el causado por la enfermedad aguda o crónica, el experimental o el provocado por él mismo en la lucha, a su vez, contra el dolor (cirugía); así como su interpretación, fueron cambiando a lo largo de los tiempos. Sin embargo, esta aseveración precisa que se aclare, pues conviene insistir en que los medios de que dispuso el hombre primitivo en la lucha contra el dolor: métodos físicos y drogas analgésicas o intoxicantes, fueron más o menos las mismas que se utilizaron hasta el

siglo XIX (1,2). Del mismo modo, la interpretación del dolor por el hombre primitivo, el de las edades antiguas y sobre todo el medieval en el occidente europeo, estuvo notablemente influido por el pensamiento místico y religioso y a la luz de las doctrinas cristianas, el dolor era un medio de purificación y de redención, lo que la iglesia católica consintió y apoyó. Esta actitud fue tal, que se fomentó el martirio y muchos se entregaron al sufrimiento voluntario y exaltaron el aura de la belleza.

El dolor constituye el síntoma más frecuente de enfermedad y por lo tanto, es la causa más habitual de consulta médica, especialmente en los servicios de urgencia.

La *definición* más comúnmente aceptada es la que considera el dolor como una *experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial*.(4). Cualquier dolor de intensidad moderada o alta se acompaña del impulso de escapar a esa sensación. Esto refleja sus dos aspectos fundamentales: es a la vez sensación y emoción. El dolor presenta un componente emocional o subjetivo asociado que cada individuo integra como una vivencia propia. Esto condiciona que se desencadene una respuesta de stress, especialmente cuando el dolor es agudo, que consiste fundamentalmente en una respuesta neurovegetativa (elevación de la presión arterial, de la frecuencia cardiaca, etc.). La evaluación del paciente con dolor supone un proceso complejo, debido en gran parte a que el dolor constituye una percepción y no una sensación, de forma que para poder interpretar y tratar correctamente un dolor es necesario un enfoque individualizado, teniendo en cuenta tanto las características y localización del dolor como la enfermedad de base del paciente y la presencia de factores psíquicos asociados.

En esencia, el mecanismo fisiopatológico de la transmisión del dolor se origina a partir de un estímulo periférico (traumatismo, inflamación, isquemia, etc.) que es conducido a través de un nervio periférico, formado por fibras especializadas en este tipo de transmisión, hasta el sistema nervioso central y asciende a través de unas vías medulares hasta hacerse consciente en la corteza somatosensorial. La función principal de estos sistemas es la detección, localización e identificación de los procesos patológicos que producen un daño tisular.

## 1.2 DEFINICIONES Y CLASIFICACIÓN DEL DOLOR.

La *definición* más comúnmente aceptada es la que considera el dolor como una *experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial*. (4).

Como cualquier otra sensación consciente, la percepción normal del dolor depende de neuronas especializadas que funcionan como receptores, detectan los estímulos y los transfieren y conducen al sistema nervioso central. La sensación se describe como protopática (dolorosa) o epicrítica (no dolorosa). La sensación epicrítica (tacto suave, presión, propiocepción y discriminación de la temperatura) se caracteriza por receptores de umbral bajo y en general es conducida por fibras nerviosas grandes mielinizadas. Por el contrario, la sensación protopática (dolor) captada por receptores de umbral alto y conducida por fibras nerviosas más pequeñas y poco mielinizadas (A $\delta$ ) y no mielinizadas (C). (5)

¿Qué es el dolor?

El dolor no es sólo una modalidad sensitiva sino una experiencia. La *Internacional Association for the Study of Pain* lo define como “una experiencia sensitiva y emocional desagradable, en relación con daño tisular real o potencial, o descrito en términos de tal daño”. Esta definición reconoce la interrelación entre los aspectos objetivos y fisiológicosensitivos del dolor así sus componentes subjetivos, emocionales y psicológicos. La respuesta al dolor es muy variable entre las personas así como en el mismo individuo en diferentes momentos.

El término “nocicepción”, que se deriva de *noci* (palabra del latín para daño o lesión), es usado para describir sólo la respuesta neural a estímulos traumáticos o dolorosos. Todo lo nociceptivo produce dolor, pero no todo el dolor es producido por la nocicepción. Muchos pacientes experimentan dolor en ausencia de estímulos dolorosos. Por consiguiente, es de utilidad clínica dividir al dolor en dos categorías: 1) dolor agudo, que se debe sobre todo a la nocicepción, y 2) dolor crónico, que puede deberse a la nocicepción, pero en el cual intervienen factores psicológicos y conductuales que muchas veces desempeñan un papel principal.(5)

El dolor se clasifica según su fisiopatología (p. ej., dolor nociceptivo o neuropático), etiología ( p. ej., dolor postoperatorio o por cáncer) o la región afectada (p. ej., cefalea o lumbalgia). Esta clasificación es útil para escoger las modalidades terapéuticas y los medicamentos apropiados. El dolor nociceptivo se debe a activación o sensibilización de los nociceptores periféricos, receptores especializados que transfieren estímulos nocivos. El dolor neuropático se debe a lesión o alteraciones adquiridas de las estructuras neurales periféricas o centrales.

*El dolor agudo se define como aquél causado por estímulos dolorosos debido a lesiones, enfermedad o función anormal de músculos o vísceras.* Casi siempre es nociceptivo. El cual permite detectar, localizar y limitar el daño tisular. Participan 4 procesos fisiológicos: transducción, transmisión, modulación y percepción. Este tipo de dolor se relaciona de modo típico con estrés neuroendócrino proporcional a la intensidad. Sus formas mas usuales incluyen dolor postraumatismo, postoperatorio y obstétrico, al igual que el secundario a enfermedades agudas como infarto del miocardio, pancreatitis y cálculos renales. La mayor parte de las formas agudas de dolor se autolimita o se resuelve con el tratamiento en unos días o semanas. Cuando el dolor no desaparece, ya sea debido a curación o tratamiento inadecuados, se vuelve crónico. Hay 2 tipos de dolor agudo (nociceptivo) somático y visceral que se diferencian basados en su origen y características. (6)

El dolor somático puede ser superficial o profundo, el superficial se debe a impulsos nociceptivos que surgen de piel, tejidos subcutáneos y mucosas. De modo característico, es bien localizado y se describe como punzante, agudo, pulsante o sensación de quemadura. El dolor somático profundo hace de tendones, músculos, articulaciones o huesos, es un dolor sordo o como una sensación de adolorimiento y no está bien localizado, tanto la intensidad como la duración del estímulo afecta el grado de localización.

El dolor visceral se debe a enfermedad o función anormal de un órgano interno o su cubierta ( p. ej., pleura parietal, pericardio, peritoneo). Se describen 4 subtipos: 1) dolor visceral localizado verdadero, 2) dolor parietal localizado, 3) dolor visceral referido y 4) dolor parietal referido. El dolor visceral verdadero es sordo, difuso y en general en la línea media, con frecuencia se relaciona con actividad anormal simpática o parasimpático causante de náuseas, vómito, diaforesis y cambios en la presión arterial así como

frecuencia cardiaca. El dolor parietal típico es agudo y se describe como terebrante, ya sea localizado en el área del órgano o referido a un sitio distante. El dolor parietal o visceral referido a áreas cutáneas es el resultado de patrones de desarrollo embriológico y migración tisular, así como de la convergencia de impulsos aferentes viscerales y somáticos en el sistema nervioso central. Por tanto, el dolor relacionado con enfermedades que afectan al peritoneo o la pleura sobre el centro del diafragma muchas veces es referido a cuello y hombro, mientras que el de la enfermedad que afecta las superficies parietales de la periferia del diafragma es referido a tórax o la pared abdominal superior. (5,6)

El dolor crónico se define como aquel que persiste más allá de lo usual para una enfermedad aguda o después del tiempo razonable de curación, y este período varía entre 1 y 6 meses de acuerdo con la mayor parte de las definiciones. El dolor crónico debe ser nociceptivo, neuropático o una combinación de ambos. Un aspecto distintivo es que mecanismos psicológicos o factores ambientales tienen muchas veces una función principal. En general, los pacientes con dolor crónico presentan una respuesta neuroendócrina al estrés atenuada o nula, con alteraciones afectivas (ánimo) o en el sueño notables. Lo clásico es que el dolor neuropático sea espontánea, de tipo ardoroso y se acompañe de hiperpatía. Cuando también se relaciona con pérdida del estímulo sensitivo (p.ej., por amputación) hacia el sistema nervioso central se denomina dolor por desaferentación, cuando el sistema simpático tiene una gran participación se le llama dolor de mantenimiento simpático.

Las formas más comunes de dolor crónico incluyen las secundarias a alteraciones musculoesqueléticas, trastornos viscerales crónicos, lesiones de nervios periféricos, raíces nerviosas o ganglios de raíces posteriores (incluyendo causalgia, dolor de extremidad fantasma y neuralgia posherpética), lesiones del sistema nervioso central (evento vascular cerebral, lesión de la médula espinal y esclerosis múltiple) y cánceres que invaden el sistema nervioso central. Algunos médicos utilizan el término “ dolor crónico benigno” cuando éste no se debe a cáncer. Esta postura debe ser desalentada, debido a que desde el punto de vista del paciente el dolor nunca es benigno, sin importar la causa.

## 1.3 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA NOCICEPCIÓN

### 1.3.1 VÍAS DEL DOLOR

Para simplificar se puede considerar que el dolor se conduce a lo largo de 3 vías neuronales que transmiten estímulos dolorosos de la periferia a la corteza cerebral. Las neuronas aferentes primarias se localizan en los ganglios de las raíces posteriores, que se encuentran en los agujeros vertebrales de cada nivel medular. Cada neurona tiene un axón único que se bifurca, enviando un extremo a los tejidos periféricos que inerva y el otro al asta posterior de la médula. En el asta posterior, la neurona aferente primaria hace sinapsis con una neurona aferente de segundo orden cuyos axones cruzan la línea media y ascienden por el haz espinotalámico contralateral hasta llegar al tálamo. Las neuronas de segundo orden hacen sinapsis en los núcleos del tálamo con neuronas de tercer orden, que a su vez envían prolongaciones a través de la cápsula interna y la corona radiante a la circunvolución parietal ascendente de la corteza cerebral.

*Neuronas de primer orden:* La mayor parte de las neuronas de primer orden envía el extremo proximal de sus axones de la médula espinal a través de la raíz raquídea posterior (sensitiva) a cada nivel cervical, torácico, lumbar y sacro. Algunas fibras no mielinizadas aferentes (C) entran en la médula a través de la raíz anterior (motora). Esto se demostró gracias a la observación de que algunos pacientes sienten dolor aun después de la sección de la raíz posterior (rizotomía) y tras la estimulación de la raíz anterior. Una vez en el asta posterior, además de hacer sinapsis con neuronas de segundo orden, los axones de las neuronas de primer orden pueden hacer sinapsis con interneuronas, neuronas simpáticas y neuronas motoras del asta anterior.(4)

Las fibras del dolor que surgen en la cabeza viajan por los nervios trigémino (V), facial (VII), glossofaríngeo (IX) y vago (X). El ganglio de Gasser contiene cuerpos celulares de fibras sensitivas incorporadas a las ramas oftálmica, maxilar y mandibular del nervio trigémino. Los cuerpos celulares de las neuronas aferentes de primer orden del nervio facial se localizan en el ganglio geniculado; los del nervio glossofaríngeo se encuentran en los ganglios petroso y superior, y los del vago se localizan en el ganglio de la yugular (somático) y el nudoso (visceral). Las proyecciones de los axones proximales de las neuronas de primer orden de estos ganglios llegan a los núcleos del tallo encefálico a

través de sus respectivos nervios craneales, donde hacen sinapsis con neuronas de segundo orden en dichos núcleos.

*Neuronas de segundo orden:* conforme las fibras aferentes entran en la médula, se separan de acuerdo con su tamaño, las fibras grandes mielinizadas ocupan una posición medial y las pequeñas no mielinizadas una posición lateral. Las fibras del dolor pueden ascender o descender 1 a 3 segmentos medulares en el haz de Lissauer antes de hacer sinapsis con neuronas de segundo orden en la sustancia gris del asta posterior ipsolateral. En muchos casos se comunican con neuronas de segundo orden a través de interneuronas.

La sustancia gris de la médula fue dividida por Rexed en 10 láminas. Las primeras seis láminas, que integran al asta posterior, reciben toda la actividad neuronal aferente y representan el sitio principal de modulación del dolor. A través de vías neurales ascendentes y descendentes. Las neuronas de segundo orden son nociceptivas específicas o de amplio grado dinámico (AGD). Las neuronas nociceptivas específicas manejan sólo estímulos dolorosos, mientras que las neuronas AGD reciben también impulsos aferentes no dolorosos de fibras A $\beta$ , A $\delta$  y C. Las neuronas nociceptivas específicas se organizan a nivel somatotónico en la lámina I y tienen campos receptores somáticos distintivos; en general son silenciosas y responden sólo a estímulos dolorosos de umbral alto y de intensidad de estímulo mal codificada. Las neuronas AGD son las que más prevalecen en el asta posterior y aunque se encuentran en toda el asta, son mas abundantes en la lámina V. Durante la estimulación repetida las neuronas AGD aumentan de manera característica su frecuencia de disparo de modo exponencial y de forma graduada (“incorporación”), aun con la misma intensidad de estímulo. También tienen grandes campos receptores comparados con los de las neuronas nociceptivas específicas.

La mayor parte de las fibras C nociceptivas envían colaterales a neuronas de segundo orden de las láminas I, II y en menor grado de la V; o terminan en ellas. Por el contrario, las fibras nociceptivas A $\delta$  hacen sinapsis sobre todo en las láminas I, V y en menor grado en la X. La lámina I responde en particular a estímulos dolorosos (nociceptivos) provenientes de los tejidos cutáneos y somáticos profundos. La lámina II, también llamada sustancia gelatinosa, contiene muchas interneuronas y se considera que tiene

una función importante en el procesamiento y modulación de los estímulos nociceptivos cutáneos. También esta lámina es de especial interés porque se considera que es el principal sitio de acción de los opioides. Las láminas III y IV reciben sobre todo impulsos sensitivos no nociceptivos. Las láminas VIII y IX integran el asta anterior (motora). La lámina VII es llamada columna intermediolateral y contiene cuerpos celulares de las neuronas simpáticas preganglionares.

Las fibras aferentes viscerales terminan sobre todo en la lámina V y en menor grado, en la lámina I. Ambas láminas representan puntos de convergencia central de los impulsos somáticos y viscerales. La lámina V responde a los estímulos sensitivos dolorosos como no dolorosos, y recibe fibras aferentes de dolor somáticas y viscerales. El fenómeno de convergencia de impulsos sensitivos viscerales y somáticos se manifiesta en la clínica como dolor referido. Comparadas con las fibras somáticas, las nociceptivas viscerales son menos en número, están distribuidas con mayor amplitud, de manera proporcional activan un número mayor de neuronas raquídeas y no tienen organización somatotópica.

*Haz espinotalámico:* Los axones de la mayor parte de las neuronas de segundo orden cruzan la línea media cerca de su sitio de origen (comisura anterior) hacia el lado contralateral de la médula, antes de formar el haz espinotalámico y enviar sus fibras a tálamo, formación reticular, núcleo del rafe magno y sustancia gris periacueductal. El haz espinotalámico, considerado de manera clásica como la vía principal del dolor, se encuentra en posición anterolateral en lateral y medial. El haz espinotalámico lateral (neotalámico) se proyecta sobre todo hacia el núcleo posterolateral ventral del tálamo y transmite aspectos discriminatorios del dolor, como localización, intensidad y duración. El haz espinotalámico medial (paleoespinotalámico) se proyectó hacia el tálamo medio y es responsable de la mediación de percepciones emocionales desagradables y autónomas. Algunas fibras espinotalámicas también se proyectan a la sustancia gris periacueductal y así fungen como unión importante entre las vías descendentes y ascendentes. Las fibras colaterales también se proyectan al sistema reticular activador y al hipotálamo, por lo que son causantes de la respuesta de alestamiento ante el dolor.

Vías alternas del dolor: Al igual que las sensaciones epicríticas, las fibras del dolor ascienden de manera difusa, lateral y contralateral. De ahí, que algunos pacientes perciban dolor después de la extirpación del haz espinotalámico contralateral.

En consecuencia, existen otras vías ascendentes del dolor esenciales. Se considera que el haz espinoreticular media la respuesta autónoma y de alertamiento al dolor. El haz espinomesencefálico puede ser importante en la activación de vías descendentes antinociceptivas, ya que tiene algunas proyecciones en la sustancia gris periacueductal. Los haces espinotalámico y espinotelencefálico activan al hipotálamo y despiertan una conducta emocional. El haz espinocervical asciende sin cruzar hasta el núcleo cervical lateral, el cual envía fibras al tálamo contralateral. Este haz se considera la principal vía alternativa del dolor. Por último, algunas fibras en las columnas posteriores (que transmiten sobre todo el tacto suave y la propiocepción) responden al dolor y ascienden con distribución medial e ipsolateral.

*Integración con los sistemas simpático y motor:* Las fibras somáticas y viscerales aferentes se integran por completo a los sistemas simpático y motor esquelético en médula espinal, tálamo y centros superiores. Las neuronas aferentes del asta posterior hacen sinapsis tanto directa como indirectamente con las neuronas motoras del asta anterior. Estas sinapsis son responsables de la actividad refleja muscular – ya sea normal o anormal – secundaria al dolor. De la misma manera, las sinapsis entre neuronas nociceptivas aferentes y las simpáticas en la columna intermediolateral da por resultado vasoconstricción refleja mediada por el simpático, espasmo del músculo liso y liberación de catecolaminas, de la médula suprarrenal como a nivel local.

*Neuronas de tercer orden:* Las neuronas de tercer orden se localizan en el tálamo y envían fibras a las áreas somatosensoriales I y II de la circunvolución parietal ascendente de la corteza parietal y a la pared superior de la cisura de Silvio, de modo respectivo. La percepción y la localización distintiva del dolor se realizan en las áreas corticales señaladas. Mientras que la mayor parte de las neuronas de los núcleos del tálamo lateral se proyectan hacia la corteza somatosensorial primaria, aquéllas de los núcleos intralaminares y mediales se proyectan en la circunvolución del cuerpo calloso anterior y tal vez medien el sufrimiento así como los componentes emocionales del dolor. (5,6)

## 1.4 FISIOLÓGÍA DE LA NOCICEPCIÓN

*Nociceptores:* Los nociceptores se caracterizan por un umbral alto para la activación y codifican la intensidad de la estimulación, al aumentar la frecuencia de descarga de manera graduada. Después de la estimulación repetida, muestran de manera característica adaptación retardada, sensibilización y descargas posteriores.

Las sensaciones dolorosas se separan muchas veces en dos componentes: una sensación rápida, aguda y bien localizada (“primer dolor”), la cual se conduce con una latencia corta (0.1seg) por fibras A $\delta$  (prueba de piquete de alfiler); una sensación sorda, de comienzo más tardío y con frecuencia de localización deficiente (“segundo dolor”), la cual es conducida por fibras C. En contraposición a la sensación epicrítica, la cual es transferida por órganos terminales especializados de las neuronas aferentes, la sensación propopática se transfiere sobre todo por terminales nerviosas libres. La mayor parte de los nociceptores corresponden a terminaciones nerviosas libres que detectan calor, así como daño tisular mecánico y químico. Se describen varios tipos: 1) mecanonociceptores que responden al pellizco o piquete de alfiler, 2) nociceptores silenciosos que sólo reaccionan a la inflamación y 3) nociceptores polimodales mecanotérmicos. Estos últimos son los más numerosos y responden a presión excesiva, extremos térmicos (>42°C y menor de 18°C) y halógenos (sustancias productoras de dolor). Están incluyen bradicinina, histamina, serotonina, H, K, algunas prostaglandinas y quizá ATP. Los nociceptores polimodales son lentos en adaptarse a la presión fuerte y muestran sensibilidad a la temperatura. También se han descrito nociceptores especializados a calor, frío y sustancias químicas, pero parecen ser raros.

*Nociceptores cutáneos:* Están presentes en los tejidos y en los somáticos. Las neuronas aferentes primarias llegan a los tejidos a lo largo de nervios raquídeos somáticos, viscerales simpáticos o parasimpáticos. Los nociceptores somáticos incluyen aquéllos en piel (cutáneos) y tejidos profundos (músculos, tendones, aponeurosis y huesos), mientras los nociceptores viscerales abarcan aquéllos en los órganos internos. La córnea y la pulpa dental son casos únicos, ya que están inervados casi en su totalidad por las fibras nociceptivas A $\delta$  y C. (7)

*Nociceptores profundos:* son menos sensibles a los estímulos dolorosos que los cutáneos, pero se sensibilizan con facilidad por inflamación. El dolor que se origina de

ellos es típicamente sordo y mal localizado. Pueden existir nociceptores específicos en los músculos y cápsulas articulares, que responden a estímulos mecánicos, térmicos y químicos.

*Nociceptivos viscerales:* Son bastante insensibles que contienen en su mayor parte nociceptores silenciosos. Algunos órganos, como corazón, pulmón, testículo y conductos biliares parecen tener nociceptores específicos. La mayor parte del resto de los órganos, como el intestino, está inervada por nociceptores polimodales que reaccionan a espasmos del músculo liso, isquemia e inflamación (alógenos). En general, estos receptoras no reaccionan a incisiones, quemaduras o aplastamientos durante la cirugía. Pocos órganos, como el cerebro, carecen por completo de nociceptores. Sin embargo, las meninges sí los contienen.

Al igual que los nociceptores somáticos, aquéllos de las vísceras son terminaciones nerviosas libres de neuronas aferentes cuyos cuerpos celulares se encuentran en el asta posterior. Sin embargo, estas fibras nerviosas aferentes muchas veces viajan con fibras nerviosas eferentes simpáticas hasta las vísceras. La actividad aferente de estas neuronas se presenta en la médula entre T1 y L2. Las fibras nociceptivas C de esófago, laringe y tráquea viajan con el vago y entran en el núcleo solitario del tálamo encefálico. Las fibras aferentes del dolor correspondientes a vejiga, próstata, recto, cuello uterino, uretra y genitales entran en la médula a través de nervios parasimpáticos a la altura de las raíces nerviosas S2 a S4.

*Mediadores químicos del dolor:* Varios neuropéptidos y aminoácidos excitatorios funcionan como neurotransmisores de las neuronas aferentes en relación con el dolor, muchas de las neuronas, si no la mayoría, contienen más de un neurotransmisor que es coliberado de modo simultáneo. Los más importantes de estos péptidos son la sustancia P (sP) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). El glutamato es el aminoácido excitatorio más esencial. La sustancia P es un péptido con 11 aminoácidos que es sintetizado y liberado por neuronas de primer orden, tanto en la periferia como en el asta posterior facilita la transmisión en las vías del dolor a través de la activación del receptor NK-1. En la periferia, las neuronas sP envían colaterales en estrecha relación con vasos sanguíneos, glándulas sudoríparas, folículos pilosos y células cebadas en la dermis. La sustancia P sensibiliza a los nociceptores, desgranula histamina de las células

cebadas y serotonina (5-HT) de las plaquetas, al tiempo que es un potente vasodilatador y quimiotáctico para los leucocitos. Las neuronas liberadoras de la sustancia P también inervan vísceras y envían fibras colaterales a los ganglios simpáticos paravertebrales. Por consiguiente, la estimulación intensa de las vísceras puede originar la descarga directa simpática posganglionar.(5,7)

Tanto los receptores de opioides como  $\alpha_2$  adrenérgicos se describen en las terminaciones de los nervios periféricos no mielinizados, o cerca de ellas. Aunque su papel fisiológico no está claro, esto último puede explicar la analgesia que se observa al aplicar opioides a nivel periférico, en especial cuando hay inflamación.

## **1.5 FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR**

### *Componentes del estrés quirúrgico*

La razón que lleva a estudiar más métodos efectivos de analgesia es que una proporción grande de pacientes hospitalizados, pese a recibir analgésicos opioides de rutina, intermitentes a demanda, permanecen con dolor moderado a grave. Cada analgesia operatoria es importante no solo por motivos humanitarios sino porque ha aumentado la comprensión de los efectos deletéreos del dolor posoperatorio sobre los sistema orgánicos específicos y la preocupación por la convalecencia bien llevada del paciente.

### *Neuroendócrino*

El estrés quirúrgico y el dolor desencadenan una respuesta metabólica consistente y bien definida que supone la liberación de hormonas neuroendócrinas y citocinas causantes de varios efectos mortales. Además de la elevación de la actividad de las hormonas metabólicas, como catecolaminas, cortisol, angiotensina II y HAD, el estrés incrementa los niveles de hormona adrenocorticotrópica, hormona de crecimiento y glucagón. La reacción al estrés genera bajos niveles de hormonas anabólicas, como la testosterona y la insulina. La adrenalina, cortisol y glucagón producen hiperglucemia al promover la resistencia a la insulina e incrementar la gluconeogénesis. Estas inducen catabolismo proteico y lipólisis que generan sustratos para la gluconeogénesis. (8)

La reacción al estrés da lugar a un equilibrio nitrogenado negativo.

Postoperatorio. La aldosterona, cortisol y HAD alteran la resorción de agua y electrolitos al favorecer la retención de sodio y agua, al tiempo que eliminan potasio. Esto propicia el aumento de LE vascular periférico y del tisular del parénquima pulmonar. La liberación local de citocinas, como IL-2, IL-6 y FNT, pueden contribuir a las respuestas fisiológicas anormales, por ejemplo las alteraciones de la FC, Temperatura, TA y ventilación.

Finalmente las catecolaminas sensibilizan las terminaciones nociceptivas periféricas, que sirven para propagar el dolor más intenso y pueden crear un ciclo vicioso dolor-liberación de catecolaminas-dolor. La magnitud de esta reacción neuroendócrina y de citocinas dependen de la gravedad de la lesión tisular y se correlaciona con el pronóstico posterior a la lesión.

### *Cardiovascular*

La liberación de catecolaminas de las terminales nerviosas simpáticas y la médula suprarrenal, de aldosterona y cortisol de la corteza suprarrenal y HAD del hipotálamo, así como la activación del sistema renina-angiotensina desencadenan los efectos cardiovasculares del dolor. Estas hormonas tienen efectos sobre el miocardio y la vasculatura e incrementan la retención de sal y agua, lo cual confiere una enorme carga al sistema cardiovascular.

La A-II causa vasoconstricción generalizada, mientras que las catecolaminas aumentan la frecuencia cardíaca, contractilidad miocárdica y resistencia vascular sistémica. La liberación simpatoadrenal de catecolaminas y los efectos de la A-II pueden resultar en hipertensión, taquicardia, arritmias y pueden llevar también a isquemia miocárdica en pacientes susceptibles como consecuencia en la demanda aumentada de oxígeno. Además, una proporción significativa de la isquemia miocárdica perioperatoria se relaciona con reducciones del aporte miocárdico sin aberraciones hemodinámicas.

La activación del sistema nervioso simpático puede desencadenar vasoconstricción coronaria que puede provocar isquemia miocárdica grave (o incluso trombosis coronaria) en presencia de enfermedad arterial coronaria aterosclerótica. Esto puede suceder mediante la activación directa de los nervios simpáticos cardíacos o a través de las catecolaminas circulantes, que pueden causar hipercoagulabilidad y ser un factor

contribuyente de la trombosis vascular. La retención de sal y agua secundaria a aldosterona, cortisol y HAD, en combinación con los efectos previamente descritos de la cotercolamina y al A-II puede precipitar ICC en pacientes con reserva cardiaca reservada. Aunque puede ser difícil cuantificar la influencia del dolor y la reacción del estrés neuroendócrina en las complicaciones cardiovasculares postoperatorias.

### *Respiratorio*

El incremento del agua pulmonar extracelular puede favorecer las anomalías de ventilación-perfusión. En procedimientos quirúrgicos realizados en tórax y abdomen, los reflejos inducidos por el dolor aumentan la tensión del músculo esquelético y ocasionan distensibilidad pulmonar total, endurecimiento e hipoventilación. Estos cambios promueven después atelectasias, propician mayores anomalías ventilación-perfusión y causan hipoxemia. En intervenciones quirúrgicas mayores o en pacientes de alto riesgo, estos efectos respiratorios del dolor pueden ocasionar una reducción significativa de la CRF, que varía del 25 a 50% respecto de los valores perioperatorios. (4,8)

La hipoxemia estimula la manera característica el incremento de la ventilación minuto. Aunque la taquipnea e hipocapnia son comunes al inicio, los aumentos prolongados del trabajo respiratorio pueden provocar insuficiencia respiratoria hipercapnica. Pueden ocurrir consolidación pulmonar y neumonitis por la hipoventilación, y por tanto, agravar la situación clínica. Estas secuelas son específicamente significativa en pacientes con enfermedad pulmonar persistente, insicciones en abdomen superior y tórax, edad avanzada u obesidad.

### *Digestivo*

Algunos estudios han mostrado que la hiperactividad simpática inducida por dolor puede causar inhibición refleja de la función digestiva. Esto provocará íleo posoperatorio, que favorece la náusea postoperatoria, vómito y malestar y retrasa el reinicio de una dieta enteral. La incapacidad de reasumir una alimentación enteral temprana puede relacionarse con morbilidad posoperatoria, incluyendo complicaciones sépticas y remisión anormal de la herida.

### *Genitourinario*

El aumento de la actividad simpática como reacción al dolor causa inhibición refleja de casi todo el músculo liso visceral, incluido el tono de la vejiga urinaria. Esto lleva a la retención de orina con infecciones subsecuentes de vías urinarias y complicaciones concomitantes.

### *Inmunitario*

La reacción al estrés vinculada con el dolor suprime tanto la función inmunitaria celular como la humoral y ocasiona linfopenia, leucocitosis y depresión del sistema reticuloendotelial. Además, algunos agentes anestésicos reducen la quimiotaxia de los neutrófilos y pueden ser un factor involucrado en la reducción de la actividad de los monocitos. Muchos mediadores conocidos de la reacción al estrés son potentes inmunosupresores y las infusiones de cortisol y adrenalina disminuyen la quimiotaxia de neutrófilos. Estos efectos pueden reducir la resistencia a los patógenos y convertirse en factores clave para el desarrollo de complicaciones infecciosas perioperatorias. En sujetos con neoplasias, en quienes la cirugía del tumor causa liberación de células tumorales, la reacción al estrés postoperatoria puede reducir la citotoxicidad de las células T destructoras. La elevación de las catecolaminas, glucocorticoides y PG en respuesta al estrés pueden propiciar o alterar la reacción inmunológica y permitir la diseminación metastásica de la neoplasia. (6,8)

### *Coagulación*

Las alteraciones vinculadas con el estrés en la viscosidad sanguínea, función plaquetaria, fibrinólisis y vías de coagulación. Dichos efectos mediados por estrés incluyen incremento de la agregación plaquetaria, disminución de la fibrinólisis y promoción de un estado hipercoagulable. Cuando estos efectos se suman a los de la microcirculación de las catecolaminas y a la inmovilización del paciente en el periodo posoperatorio, los episodios tromboembólicos se presentan con mayor facilidad.

### *Bienestar general*

El dolor incrementa el tono del músculo esquelético en el área del campo quirúrgico. Esta alteración postoperatoria de la función muscular puede ocasionar inmovilidad física y un retraso del regreso de la función normal. El dolor escasamente controlado también propicia insomnio, ansiedad y un sentimiento de abandono. Estos factores psicológicos,

además de la inmovilización por el aumento del tono muscular esquelético, crean una atmósfera perioperatoria atemorizante para muchos pacientes.

#### *Atenuación de la sensibilización central y la reacción al estrés*

La lesión tisular aguda causa sensibilización periférica y neural central. Es también evidente que la estimulación nociceptiva aguda puede ocasionar respuestas neuroplásticas que componen la intensidad de la percepción del dolor en concordancia con otros efectos sistémicos deletéreos, incluyendo aquellos modulados como parte de la reacción al estrés. Dado que muchos de estos sucesos no se manifiestan sino hasta después de la operación, se han intentado muchas estrategias para atenuar la cascada de episodios precipitados por el traumatismo intraoperatorio luego de la intervención. Se han fundamentado bien estas estrategias en virtud de la necesidad de interrumpir y limitar la sensibilización central propagada por la lesión tisular en curso. Sin embargo, las modalidades anestésicas perioperatorias y analgésicas pueden también considerar la reacción temporal de la estimulación nociceptiva con el inicio de la sensibilización central. La intervención y no en las medidas terapéuticas primarias para controlar las secuelas adversas de la sensibilización central y la reacción al estrés. El conocimiento actual de las consecuencias fisiopatológicas de la lesión tisular, ha llevado a la pronta aplicación de técnicas preoperatorios e intraoperatorias, que previenen y minimizan esta hipersensibilidad postraumática, y ha promovido el concepto de *analgesia preventiva* (8).

La importancia relativa de la analgesia preventiva para evitar las secuelas adversas dependen de varios factores, incluyendo el estado del paciente preoperatorio y la magnitud, así como el sitio de la intervención quirúrgica, se cree extendidamente que la analgesia preventiva tiene un mayor impacto en individuos con reserva fisiológica alterada que en sujetos sanos que pueden tolerar mejor las perturbaciones inducidas por la operación, los procedimientos quirúrgicos menores, periféricos, realizados con anestesia local, habitualmente producen mínimos cambios sistemáticos o neuroaxiales centrales, un procedimiento quirúrgico mayor desencadena reacciones al estrés neuroendócrino mayores. Los procedimientos relacionados con grandes grados de traumatismo quirúrgico pueden también favorecer una mayor sensibilización central que las intervenciones menor invasivas.

A partir de los análisis previos los cambios fisiológicos postoperatorios no son al parecer mecanismo homeostático, sino reacciones reproductibles a la lesión tisular que generan una diversidad de sucesos fisiológicos adversos y que frecuentemente determinan el pronóstico perioperatorio. Los esfuerzos de intervención que se han enfocado en la actividad de varias estrategias anestésicas y analgésicas cuya objetivo es modificar las reacciones adversas neurales y sistemáticas observadas después de la operación.

## **1.6 EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON DOLOR**

El médico debe distinguir primero entre el dolor crónico y agudo. El control del dolor agudo es sobre todo terapéutico, mientras que el del dolor crónico implica además medidas de investigación. La innegable influencia de factores emocionales en la percepción del dolor hace que su evaluación sea un proceso complejo; sin embargo una correcta valoración del paciente con dolor permite un adecuado manejo terapéutico, así como la identificación de los procesos patológicos que puedan estar desencadenando este síntoma, especialmente en el caso de los dolores agudos. Diferentes enfermedades pueden dar lugar a síndromes dolorosos con un patrón característico, de forma que rasgos tales como la localización, naturaleza, intensidad, irradiación, etc. del dolor proporcionan importantes claves diagnósticas, combinadas con los hallazgos obtenidos en la exploración física y en la utilización de las exploraciones complementarias apropiadas. Existen *escalas analgésicas* que incluyen no solo datos referentes a las características del dolor, sino que valoran también la presencia de otros síntomas asociados, constituyendo una herramienta de gran utilidad en la evaluación inicial del paciente, así como en la valoración de la eficacia del tratamiento. Sin embargo, la cuantificación del dolor debe hacerse en función de lo invalidante que éste sea para el paciente, aunque puede ayudar el empleo de escalas visuales analógicas. Puntuaciones por encima del valor medio reflejan severidad y se correlacionan con dificultad para el trabajo, las relaciones personales, alteraciones del estado de ánimo y el apetito. La evaluación de pacientes con dolor crónico constituye un reto considerable, tanto desde el punto de vista intelectual como emocional; es necesario identificar y determinar tanto los factores orgánicos como los psicológicos implicados antes de iniciar el abordaje terapéutico. La valoración de ambas circunstancias de forma conjunta es de gran utilidad y permite mejorar la atención a este grupo de enfermos, de forma que el manejo de los pacientes con dolor crónico, y en particular los pacientes terminales, requiere un enfoque multidisciplinar. (5)

## 1.7 MEDICIÓN DEL DOLOR

Uno de los avances más importantes en el estudio y tratamiento del dolor ha sido el conocimiento adquirido en relación a la forma de evaluarlo y de medirlo. El tratamiento adecuado del dolor obliga hoy a su medición; esto es válido tanto para los ensayos clínicos de nuevas drogas o técnicas analgésicas, como para la práctica clínica. La intensidad del dolor y el alivio que producen las diferentes drogas empleadas son las variables que más se han utilizado para el ajuste de dosis, por lo que llegar a algún grado de estandarización en su medición ha sido de extraordinaria utilidad.(10)

### 1.7.1 PROBLEMAS EN LA EVALUACIÓN DEL DOLOR

Analizando la definición de dolor es posible comprender la dificultad para medirlo, debido a su naturaleza subjetiva y por su carácter multidimensional. Se trata de objetivar un fenómeno fundamentalmente subjetivo, sujeto a una gran variabilidad individual, y en el cual el propio paciente es el mejor juez evaluador.

Los métodos más útiles usan la información proporcionada por el enfermo como forma de expresión de la intensidad o calidad del dolor. Habitualmente sólo se utiliza la primera en su evaluación, por ser una de sus dimensiones más significativas, observando lo que ocurre en reposo o al realizar algunos movimientos o maniobras (por ejemplo toser), sin considerar otras características evaluables, de tipo sensorial (dolor quemante, penetrante o punzante) o afectivo (agotador, atemorizante).

Las variaciones individuales en el umbral del dolor dificultan su evaluación. Por ejemplo, en el postoperatorio existe un grupo de pacientes que no requiere analgesia (10-20%), otro que tiende a referir dolor en forma permanente (<10%), mientras que en el grupo restante la dosis media recomendada es más o menos efectiva. Diversos factores pueden variar el umbral doloroso -raciales, la edad (mayor dolor en adultos jóvenes que en viejos), el sexo, el estado psicológico (mayor en pacientes intranquilos o no premedicados), por lo que cualquier evaluación o ensayo clínico obliga a estudiar un número significativo de pacientes y a estandarizar al máximo las variables señaladas. Otro factor importante es el efecto placebo, la capacidad de aliviar el dolor que tiene una droga a la que no se le conoce efecto analgésico alguno, habitualmente con menor intensidad y duración que el provocado por un analgésico de potencia conocida, pero que

podiera ser igual al del analgésico que se ensaya. Cuando se evalúa un analgésico es necesario se haga con una intensidad de dolor importante (por ejemplo cirugía abdominal, torácica, ortopédica), pues de lo contrario es fácil llegar a conclusiones erradas: si a la variabilidad individual se le suma el efecto placebo, es perfectamente posible encontrar respuesta satisfactoria para un dolor leve y creer que se está frente a un analgésico potente y útil.(8)

Esto ha ocurrido con un sin número de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) que luego desaparecieron, pues la práctica demostró su ineficacia en dolores intensos.

Los efectos colaterales y adversos de una técnica analgésica pueden producir confusión en la evaluación del dolor. Si una droga provoca somnolencia es fácil para un observador creer que el efecto analgésico ha sido intenso y no consultar al paciente, que en realidad requiere de analgesia adicional. Una forma indirecta de conocer la intensidad del dolor es la de sumar las dosis analgésicas requeridas por el enfermo en 24 horas. Este efecto puede ser muy claro cuando se utiliza analgesia controlada por el paciente, en que el paciente se autoinyecta directamente dosis previamente establecidas desde una bomba de infusión cuando tiene dolor. Sin embargo, si el enfermo está muy somnoliento o tiene muchos vómitos, es muy probable que evite dosis adicionales aunque las requiera, y que la suma total de analgésicos no sea una real expresión de la intensidad del dolor.

### 1.7.2 MEDICIÓN DEL DOLOR EN CLÍNICA

La medición del dolor en clínica es muy distinta de lo que ocurre con el dolor experimental. En éste es posible cuantificar la calidad y magnitud del estímulo. En clínica, la mayoría de las veces tanto la naturaleza como la intensidad del estímulo son desconocidos, pudiendo variar ambas cualidades en el tiempo. A diferencia de otras variables fisiológicas (pulso, presión arterial) no existe un método objetivo y directo que permita medir el dolor. Los métodos más utilizados son de tres categorías:

1. Informes subjetivos de dolor.
2. Mediciones y observaciones de conducta dolorosa.
3. Correlaciones fisiológicas.

### 1.7.3 INFORMES SUBJETIVOS DEL DOLOR.

Son sin duda los métodos más usados en la evaluación clínica y en investigación. Se basan en el informe que el paciente realiza, generalmente de la intensidad del dolor y pueden ser de diferentes tipos:

a) Escala descriptiva simple: escalas verbales que clasifican al dolor en 4, 5 o más categorías, como por ejemplo Intenso, Moderado, Leve o Ausente, y que muchas veces se confrontan con otras escalas, también descriptivas, del alivio producido por el tratamiento (Fig. 1). En ambos casos el paciente debe responder y ubicarse en categorías preestablecidas. Este es el método que más se acerca a lo cotidiano, cuando preguntamos a un paciente si tiene dolor. Son escalas fáciles de usar y de comprender por parte de los pacientes, pero tienen un uso limitado en investigación, debido a su baja sensibilidad, es decir al escaso rango de respuestas que ofrecen. En esas condiciones, el paso de una categoría a otra puede representar cosas diferentes y para el análisis estadístico deben utilizarse pruebas no paramétricas, ya que no existe una relación aritmética entre las categorías.

Otra variante de este tipo de escalas categorizan el dolor de acuerdo a la necesidad de analgésicos (sin dolor, dolor que no requiere analgesia, y dolor que requiere analgesia), pero no presentan ventajas o limitaciones en relación a la escala verbal simple. (11)

Figura 1. Escala verbal simple

a)		b)	
0	Sin dolor	0	Sin alivio del dolor
1	Dolor leve	1	Alivio leve
2	Dolor moderado	2	Alivio parcial
3	Dolor severo	3	Alivio completo

b) Escala Visual Análoga (EVA): consiste en una línea recta, habitualmente de 10 cm de longitud, con las leyendas "SIN DOLOR" y "DOLOR MÁXIMO" en cada extremo (Fig. 2).

El paciente anota en la línea el grado de dolor que siente de acuerdo a su percepción individual, midiendo el dolor en centímetros desde el punto cero (SIN DOLOR). También pueden confrontarse con escalas semejantes que en un extremo tengan "SIN

ABOLICIÓN DEL DOLOR" y en el otro "AUSENCIA DE DOLOR" o "MÁXIMA ABOLICIÓN".

La Escala Visual Análoga (EVA) es hoy de uso universal, es un método relativamente simple, que ocupa poco tiempo, aun cuando requiere de un cierto grado de comprensión y de colaboración por parte del paciente. Tiene buena correlación con las escalas descriptivas, buena sensibilidad y confiabilidad, es decir, es fácilmente reproducible.

El dolor varía de intensidad en el tiempo, de manera que habitualmente se plantea mantener al paciente durante las 24 horas en un rango bajo (p.ej. menos de 4 en una escala de 0 a 10) preestablecido (Fig. 2). Como eso no es siempre posible, se realizan mediciones a horarios fijos marcando la diferencia entre el dolor inicial y el medido, para luego sumar estas diferencias y obtener un puntaje de 24 horas, que indicará más fielmente cuál fue el grado analgesia logrado en el tiempo (SPID= Score Pain Intensity Difference).

Figura 2. Escala visual análoga.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ningún dolor		dolor moderado				el peor dolor posible			

c) Cuestionario de dolor de McGill. La gran limitante de estas escalas es la de concebir el dolor como una experiencia unidimensional, evaluando sólo la intensidad sin explorar sus otras facetas. Estas consideraciones llevaron a Melzack y Casey a sugerir que existen tres dimensiones principales del dolor: sensorial (p.ej. dolor penetrante, lancinante o punzante), afectiva (p.ej. dolor sofocante, atemorizante, agotador o cegador) y cognitiva (intensidad del dolor).

El cuestionario de dolor de McGill (CDM) fue diseñado para medir estas distintas dimensiones. Son cerca de 100 palabras que describen el dolor, agrupadas en las tres categorías descritas y una cuarta de términos misceláneos. El paciente marca los términos que mejor describen su dolor, recibiendo un puntaje por cada uno de ellos, los que se suman para obtener un puntaje total. Desde su introducción en 1975, el CDM ha

sido usado en numerosos estudios clínicos mostrando gran reproducibilidad, convirtiéndose en el método más confiable para la evaluación del dolor crónico. Permite por ejemplo distinguir cuáles aspectos del dolor son modificados por una droga (p.ej sensación de quemadura) y cuáles no (p.ej., sensación de descarga eléctrica).

El CDM es una ayuda en el diagnóstico diferencial de síndromes dolorosos, especialmente entre patología funcional y orgánica, pero tiene limitaciones, como la dificultad del uso del lenguaje y el tiempo que demanda su evaluación. Existen versiones abreviadas del CDM, que disminuye los grupos de palabras utilizadas, con información comparable a la del original, así como cuestionarios adaptados a distintos idiomas. (11,15).

#### 1.7.4 MEDICIONES Y OBSERVACIONES DE CONDUCTA DOLOROSA

Son especialmente útiles para evaluar el dolor crónico y en particular la respuesta al tratamiento empleado. Los índices más utilizados para la evaluación tienen relación con la actividad diaria del paciente, como por ejemplo actividad laboral, patrón de sueño, actividad sexual y alimentación. Entre las observaciones de conducta dolorosa destacan los signos de dolor (gemido, facies), la limitación funcional y las alteraciones en el ánimo y las relaciones personales. Si bien estas medidas no cuantifican directamente el dolor, proporcionan datos objetivos que son extremadamente útiles para evaluar la respuesta al tratamiento analgésico o la necesidad de drogas coadyuvantes (sedantes o antidepresivos).

#### 1.7.5 CORRELACIONES FISIOLÓGICAS

La medición de un proceso fisiológico que participara en el dolor podría dar evidencias objetivas que permitirían grandes avances en el estudio de este campo. Se han usado la inscripción de la transmisión eléctrica de nervios periféricos, la electromiografía, la electroencefalografía, índices autonómicos (frecuencia cardíaca, presión arterial, temperatura corporal, conductancia de la piel), potenciales evocados y otros. Sin embargo, los resultados no han sido satisfactorios y su uso está restringido a investigación o a pacientes con incapacidad de expresarse (niños).

## 1.8 TRATAMIENTO

En esencia, el tratamiento ideal de cualquier tipo de dolor es el control de los factores etiológicos que lo desencadenan. Sin embargo esto no siempre es posible, incluso en el caso de dolores agudos en los que, aun habiendo sido realizado correctamente el diagnóstico e iniciado el tratamiento de la causa, existe un periodo de tiempo en el que el dolor persiste. En general, el tratamiento farmacológico mediante el empleo de fármacos analgésicos constituye la pieza fundamental en el manejo del dolor, aunque en ocasiones éste es refractario al tratamiento convencional y es necesario aplicar procedimientos no farmacológicos como el bloqueo nervioso, la simpatectomía o los tratamientos de relajación. Los principios básicos del tratamiento farmacológico del dolor tienen en consideración diferentes aspectos.

En primer lugar, el abordaje terapéutico debe ser individualizado, teniendo en cuenta tanto el tipo e intensidad de dolor como las características de cada paciente, así como en lo referente a la utilización del fármaco escogido.

En segundo lugar, la administración de los fármacos analgésicos debe ser pautada de forma estable, a intervalos fijos. Además, su prescripción debe realizarse escalonadamente, de acuerdo a la escala analgésica de la OMS, ajustando el primer escalón del tratamiento a la intensidad del dolor.

En tercer lugar, la vía de administración debe ser la oral, siempre que sea posible. Por último, es preciso informar al paciente de los efectos secundarios y tratarlos de forma apropiada, si estos aparecen o antes de que se desarrollen, si es posible.

En general, desde un punto de vista práctico, es preferible que el médico que prescribe el tratamiento esté familiarizado con unos cuantos compuestos analgésicos y los emplee correctamente, conociendo perfectamente sus características farmacológicas y efectos secundarios, que utilizar de forma poco precisa muchos de ellos.(8)

### 1.8.1 Analgésicos no opioides

En esta sección se incluyen el paracetamol, el ácido acetilsalicílico (AAS) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). En general estos fármacos se consideran de forma conjunta debido a que se emplean en situaciones similares y a que su mecanismo de acción es parecido. Todos ellos son inhibidores de la enzima ciclooxigenasa y, con

excepción del paracetamol, tienen efecto antiinflamatorio, especialmente si se utilizan a dosis altas.

Este grupo de fármacos constituye el primer escalón analgésico, siendo de elección en pacientes con dolor leve que no hayan recibido analgesia previamente. Presentan un efecto analgésico máximo, es decir, una dosis a partir de la cual incrementos en la misma no proporcionan mayor eficacia analgésica, aumentando la toxicidad; este "techo analgésico" puede ser aumentado al ser asociados con codeína.

También pueden ser utilizados en asociación con fármacos opioides en pacientes con dolor moderado-grave. Los analgésicos de este grupo pueden administrarse además en combinaciones, siendo la más característica la de un agente con actividad antiinflamatoria asociado a un analgésico (p.ej. metamizol y paracetamol). La elección del compuesto se debe hacer de forma individualizada, teniendo en cuenta tanto su efecto específico como su perfil de toxicidad.

El *paracetamol* posee propiedades antipiréticas y analgésicas, pero carece de acción antiinflamatoria o antiagregante plaquetaria. Su principal ventaja frente al AAS y los AINEs es la ausencia de toxicidad gástrica. Sin embargo, la toxicidad hepática puede resultar peligrosa y las sobredosificaciones agudas pueden producir una necrosis hepática mortal. El AAS tiene efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios.(12). Existen comprimidos con protección entérica y salicilatos no acetilados (p.ej. acetilsalicilato de lisina) que presentan un menor efecto irritativo sobre la mucosa gástrica. Estos últimos, además, carecen de efectos antiagregantes plaquetarios. En cuanto a las reacciones adversas, la dispepsia y la hemorragia digestiva debido a su efecto gastroerosivo son relativamente frecuentes y potencialmente graves; las reacciones de hipersensibilidad (broncoespasmo, urticaria, anafilaxia...) son más raras, aunque los pacientes con antecedentes de reacción alérgica al AAS no deberían recibir tampoco otros AINEs.

El empleo de forma crónica de AAS puede causar nefritis intersticial y necrosis papilar, por lo que es recomendable su uso con precaución en pacientes con hepatopatía o nefropatía. En cuanto a su efecto antiagregante plaquetario, este puede durar hasta una semana después de ingerir una única dosis, de forma que debe evitarse su empleo en pacientes con coagulopatías y durante el embarazo.

Los *AINEs* ejercen sus efectos analgésico y antiinflamatorio a través de la inhibición de las dos isoformas de la enzima ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2).(13,14) Sus principales efectos indeseables consisten en toxicidad gastrointestinal y renal, disfunción plaquetaria y reacciones de hipersensibilidad. La toxicidad gastrointestinal se manifiesta por dispepsia, náuseas o hemorragia digestiva, especialmente en pacientes que presentan factores de riesgo (antecedentes de úlcera, consumo de etanol, tabaco). En general todos los *AINEs* ejercen un efecto sistémico sobre la mucosa digestiva y aumentan la permeabilidad al ácido clorhídrico, aunque el ibuprofeno es uno de los que presenta menor efecto gastroerosivo. En relación con la toxicidad renal (insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico y nefritis intersticial aguda) se recomienda evitar el uso de *AINEs* en pacientes con insuficiencia renal previa, cirrosis o ascitis, así como una vigilancia periódica de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.

Recientemente se han desarrollado nuevos fármacos *AINEs* que bloquean selectivamente la isoenzima COX-2 (lumiracoxib) sin afectar la función de la COX-1, de forma que presentan un efecto analgésico y antiinflamatorio similar a los *AINEs* no selectivos, con una tasa de efectos adversos significativamente menor. (13,14)

### 1.8.2 Analgésicos opioides

Este grupo de fármacos constituye la herramienta más potente disponible en la actualidad en el tratamiento del dolor. De todos los analgésicos son estos los que presentan un rango de eficacia más amplio, proporcionando el método más seguro para conseguir un alivio rápido del dolor de intensidad moderada-severa. Aunque la aparición de efectos secundarios es frecuente, en general, estos no suelen ser graves, con excepción de la depresión respiratoria, y pueden ser rápidamente reversibles tras la administración de un antagonista (naloxona); El efecto analgésico de los opiáceos se produce a través de su acción sobre el sistema nervioso central.

La mayor parte de los analgésicos opioides disponibles en la actualidad actúan a nivel del mismo receptor para opiáceos (receptor  $\mu$ ), diferenciándose principalmente en aspectos tales como su potencia, velocidad de inicio de su acción, duración del efecto y vías de administración. Los efectos secundarios relacionados con la dosis (sedación, depresión respiratoria, prurito y estreñimiento) son similares en los diferentes tipos de opiáceos; sin embargo existen efectos adversos debidos a la acumulación de ciertos metabolitos no opioides que son específicos de algunos fármacos concretos.

En líneas generales, el dolor constante requiere la administración de analgesia de forma continuada, junto con la administración de dosis suplementarias si es preciso debido a la aparición de dolor intercurrente. Básicamente debe administrarse la dosis mínima con la que se obtenga una analgesia adecuada, con los intervalos apropiados en relación con la farmacocinética del preparado. Esto requiere una valoración de los datos aportados por el propio paciente; el problema más frecuente es la tendencia a la infravaloración del nivel de analgesia suficiente, así como una sobrevaloración de la duración de los efectos del medicamento.

Siendo el objetivo fundamental del tratamiento un adecuado alivio del dolor, si este no se obtiene en el periodo de tiempo en el que se supone el efecto del fármaco, es necesario aumentar la dosis o bien, reducir el intervalo de dosificación. Si con la dosis máxima recomendada de un opioide no se alcanza una analgesia suficiente o aparecen efectos secundarios intolerables, puede cambiarse a otro fármaco, iniciándose el tratamiento con la mitad de la dosis equianalgésica, que se incrementará gradualmente si es necesario hasta alcanzar el efecto deseado.(15). Los opioides está contraindicados en enfermedades agudas en los que el dolor es un signo diagnóstico importante, así como en pacientes con hipertensión intracraneal. Deben administrarse con precaución a los enfermos con hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipopituitarismo y enfermedades respiratorias. Debe realizarse ajuste de dosis en pacientes con hepatopatía.

Su uso crónico se asocia al desarrollo de tolerancia, que suele coincidir en el tiempo con la aparición de la dependencia física; ésta se caracteriza por el síndrome de abstinencia cuando se suspende la medicación, con síntomas como ansiedad, irritabilidad, taquicardia, alteraciones gastrointestinales. Este síndrome puede reducirse suspendiendo gradualmente la medicación en el plazo de varios días. En cuanto a los efectos adversos principales, destacan los efectos sobre el sistema nervioso central (sedación, euforia, miosis), depresión respiratoria, efectos cardiovasculares (vasodilatación periférica e hipotensión), gastrointestinales (estreñimiento, náuseas, vómitos) y retención urinaria.

### 1.8.3 Opioides débiles o menores

Están especialmente indicados en pacientes con dolor leve-moderado que no se controla con analgésicos menores y en los que se desea posponer el uso de opiáceos, así como son de utilidad frente a AAS y AINEs cuando se quiere evitar el efecto gastroerosivo o antipirético. Constituyen el segundo escalón analgésico en la escala de la OMS, siendo

los más representativos la *codeína* y la *hidrocodeína*. No presentan "techo analgésico", por lo que el empleo de dosis altas está solo limitado por la aparición de efectos adversos. Pueden administrarse en asociación con analgésicos menores, pero en ningún caso deben asociarse con un opioide mayor ni dos opioides débiles entre sí. La dosis mínima analgésica para la codeína es de 30 mg, pero no debe administrarse a una dosis superior a 1,5 mg/kg, ya que existe una elevada incidencia de efectos secundarios. (15)

Una alternativa a estos fármacos es el *tramadol*; su mecanismo de acción es, en parte, similar a los opioides, y por otro lado inhibe la recaptación de aminas en la membrana presináptica.

#### 1.8.4 Opioides mayores (narcóticos)

Constituyen el tercer escalón analgésico en la escala de la OMS. Son de elección en pacientes con dolor leve-moderado que no se controla con fármacos del segundo nivel y en pacientes con dolor grave en cualquier momento. Existen diferentes preparados que pertenecen a este grupo, siendo la morfina su principal representante. La disponibilidad de morfina en comprimidos para administración oral de liberación sostenida ha supuesto un gran avance en el tratamiento del dolor moderado-grave y en pacientes oncológicos, y se ha convertido en la alternativa de elección. La vía parenteral debe reservarse a casos con intolerancia oral y con dolor agudo intenso, debido a su mayor rapidez de acción. La dosis equianalgésica de la morfina subcutánea es 1:2 y la intravenosa 1:3 con respecto a la administración oral,. La administración intravenosa continua proporciona niveles sanguíneos constantes y permite ajustar rápidamente la dosis, frente a la administración subcutánea cada 4 horas.(16,17)

La disponibilidad de nuevas vías de administración ha permitido ampliar la utilidad de los analgésicos opioides, siendo la administración espinal una de las más importantes ; La morfina por vía espinal, sola o en combinación con anestésicos locales, requiere la instalación de un catéter epidural o intratecal y su uso suele reservarse para pacientes que presentan efectos adversos intolerables con la morfina por vía sistémica; su potencia analgésica es 5-10 veces mayor que por vía parenteral, de forma que permite el empleo de dosis totales de opiáceos más bajas. De este modo es posible minimizar efectos secundarios tales como náuseas, sedación o depresión respiratoria.

Los opioides pueden ser también administrados por vía intranasal (butorfanol), rectal y transdérmica. La analgesia controlada por el paciente constituye un planteamiento innovador en la búsqueda de un adecuado alivio del dolor y se utiliza con cierta frecuencia para combatir el dolor postoperatorio o el de los pacientes terminales. El empleo de esta técnica suele mejorar los resultados, reduce la ansiedad y se asocia a una dosis total más baja del medicamento.(17).

#### 1.8.5 Fármacos adyuvantes

Constituyen un grupo heterogéneo de fármacos que potencian el efecto analgésico de los opioides, permiten aliviar algunos síntomas concomitantes que exacerbaban el dolor o, en algunos casos, tiene efecto analgésico independiente. Es recomendable su uso precoz, especialmente en los casos de dolor crónico, ya que mejora los resultados del tratamiento, así como previene la aparición de los efectos adversos relacionados con dosis excesivas de opiáceos.

Los *antidepresivos tricíclicos*, en especial la amitriptilina, son sumamente útiles en el tratamiento del dolor crónico. Aunque no se conoce con exactitud su mecanismo, se sabe que el efecto analgésico de estos fármacos presenta un inicio de acción más rápido y con menores dosis que las necesarias en el tratamiento de la depresión y su utilidad y eficacia es independiente de la presencia de síntomas depresivos en los pacientes con dolor crónico.

Estos fármacos potencian el efecto de los analgésicos opioides y se utilizan como adyuvantes en el dolor persistente y refractario en los pacientes oncológicos. Tiene, además, especial utilidad en el dolor neuropático, concretamente en la neuropatía diabética y la neuralgia postherpética. Su principal limitación viene determinada por la aparición de efectos anticolinérgicos. Los *corticoides* proporcionan un intenso efecto antiinflamatorio, especialmente útil en casos de dolor asociado a la presencia de metástasis óseas, compresión medular, hipertensión intracraneal o edema.

Pueden administrarse en asociación con opiáceos, pero no se recomienda su uso junto a AINEs debido al efecto gastroerosivo que presentan ambos.

En general, estas opciones en el tratamiento del dolor requieren unidades especializadas con un planteamiento multidisciplinario. Existen métodos físicos, tales como la

neuroestimulación eléctrica transcutánea, el calor o frío locales, la acupuntura; La radioterapia en pacientes con metástasis óseas o compresión nerviosa es eficaz en el control del dolor en el 70% de los casos. Otros tratamientos incluyen las técnicas de anestesia local ; que pueden ser útiles para dolores localizados producidos por infiltración tumoral, las técnicas neuroquirúrgicas con bloqueos nerviosos, la cirugía ortopédica, las técnicas de relajación.

#### 1.8.6 Analgesia preventiva

Este concepto, que deriva del inglés 'pre-emptive analgesia' implica que el analgésico administrado previo al estímulo doloroso previene o reduce el dolor ulterior. En estudios experimentales, se ha observado que el estímulo nocivo induce en forma aguda cambios en la función neuronal, tales como hiperexcitabilidad a nivel medular. Estudios posteriores mostraron que el analgésico administrado previo al estímulo doloroso era más efectivo que la misma dosis administrada posteriormente.

Numerosos estudios clínicos posteriores apoyan la evidencia experimental. Tanto los AINEs, los opiáceos y los bloqueos regionales con anestésicos locales han mostrado un efecto analgésico superior si se administran previo a la cirugía versus posterior a ésta. Sin embargo, otros estudios no han mostrado una mejoría en la calidad de la analgesia. Diferencias en el diseño de los estudios clínicos o dosis inadecuadas de la droga en estudio pueden explicar estos resultados. Tampoco se ha mostrado un efecto potenciador de la analgesia con el uso de anestésicos halogenados o con benzodiazepinas.

#### 1.8.7 Unidades de Dolor

El concepto actual de manejo del dolor en la mayoría de los países desarrollados, implica la existencia de servicios o centros multidisciplinarios que, integrando la particular visión de los distintos especialistas médicos y de cooperación médica, dan una atención racionalizada al síntoma dolor. Estos centros se han formado tanto para el manejo del dolor agudo como crónico.

Para su funcionamiento, requiere de una estructura técnica de mediana complejidad, que implica el contar en forma ideal con dispositivos de autoadministración de analgésicos endovenosos (bomba de ACP), dispositivos de infusión continua de analgésicos, algunos

elementos de monitorización (presión arterial y oximetría de pulso) y la estructura de recuperación post anestésica que permita observar al paciente durante las primeras horas de medicación.

Se necesita personal de enfermería entrenado, que supervise el funcionamiento de las máquinas, y una rotación de residencia anestesiológica que evalúe la calidad de la analgesia obtenida. (17).

## **1.9 Nalbufina**

### 1.9.1 Descripción:

La nalbufina es un opioide sintético con propiedades agonistas y antagonistas. Es un fármaco que tiene acciones opuestas en distintos tipos de receptores. Este fármaco no parece inducir depresión respiratoria, al menos de una forma dosis-dependiente.

### 1.9.2 Mecanismo de acción:

La nalbufina tiene una actividad mixta de agonista/antagonista de los receptores opioides. Estos incluyen los receptores  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa), y  $\delta$  (delta), que han sido recientemente reclasificados como OP1 (delta), OP2 (kappa), y OP3 ( $\mu$ ). La actividad de la nalbufina sobre los diferentes subtipos de receptores opioides se asemeja a la de la pentazocina, si bien la nalbufina es más potente con antagonista de los receptores OP3 y tiene menos efectos disfóricos que la pentazocina.

Son los efectos agonistas de la nalbufina en los receptores  $\kappa$ -1 y  $\kappa$ -2 los que facilitan la analgesia. Se cree que los efectos sobre los receptores kappa producen alteraciones en la percepción del dolor así como en la respuesta emocional al mismo, posiblemente alterando la liberación de neurotransmisores desde los nervios aferentes sensibles a los estímulos dolorosos.(4,7) Como adyuvante de la anestesia, se cree que la nalbufina protege el organismo frente a las agresiones ocasionadas por la cirugía. (5,16)

Paradójicamente, la nalbufina puede producir síndrome de abstinencia si se administra a pacientes opiáceo-dependientes. Este efecto es debido a un antagonismo sobre los receptores  $\mu$ . Como la depresión respiratoria resulta de la estimulación de los receptores  $\mu$ , la nalbufina produce menos depresión respiratoria que la morfina u otros agentes similares.

Por el contrario, la nalbufina produce más efectos disfóricos que la morfina quizás debido a sus efectos estimulantes sobre los receptores sigma.

Es posible la aparición de un síndrome de abstinencia después de una administración crónica de nalbufina, aunque siempre será menos intenso que el producido por la morfina u otros agonistas de los receptores  $\mu$ . Los efectos farmacológicos observados después de la unión de los opioides a sus receptores implican un segundo mensajero tal como el AMP-cíclico que es sintetizado por la adenilato-ciclase. Los receptores opioides están acoplados a estos sistemas de segundos mensajeros a través de una proteína G (así llamada porque se fija al nucleótido de guanina).

Las proteínas G se localizan en la superficie de la célula igual que otros muchos receptores y parece ser que interaccionan con los receptores opioides aumentando su afinidad hacia el opioide. La unión del opioide al receptor estimula el intercambio de guanosina trifosfato (GTP) por guanidina difosfato (GDP) en el complejo proteico G. A su vez, la unión del GTP ocasiona la liberación de una proteína G que actúa sobre la adenilato-ciclase inhibiendo la producción de ATP. El resultado final es una reducción de los niveles intracelulares del AMP-cíclico.(6)

Otras investigaciones han demostrado que los receptores  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  están asociados a canales iónicos y controlan el flujo de los canales iónicos en las células. Los agonistas  $\mu$  y  $\kappa$  han sido asociados a un aumento de los flujos de potasio y los receptores  $\kappa$  a una reducción de las corrientes de calcio en algunas células localizadas en los sistemas nerviosos de animales y del hombre. Todos estos efectos se traducen finalmente en la reducción de la liberación de los neurotransmisores y también pueden estar mediados por proteínas G.

La nalbufina muestra algunos de los efectos fisiológicos de los agonistas opioides tales como un aumento del tono muscular en la porción antral del estómago, en el intestino delgado (especialmente en el duodeno), el intestino grueso y los esfínteres. La nalbufina también reduce la secreción gástrica, la pancreática y la biliar. Como resultado final se produce constipación y ralentización de la digestión.

El tono del músculo detrusor de la vejiga, los uréteres y el esfínter es aumentado, lo que a veces ocasiona retención urinaria. La hipotensión es probablemente debida a un aumento en la secreción de histamina y/o a una depresión del centro vasomotor en la

médula, aunque este efecto es menor con la nalbufina que otros agonistas opioides. La inducción de náuseas y vómitos se debe posiblemente a un efecto directo sobre los centros quimiorreceptores

#### 1.9.3 Farmacocinética:

Absorción: Debido a la extensa metabolización hepática que experimenta la nalbufina no se puede administrar por vía oral. Por esta vía los efectos analgésicos son menos de una quinta parte de los que se observan por vía parenteral.

Después de la administración de una dosis de 10 mg i.m. las concentraciones plasmáticas máximas se observan a los 30 minutos. La administración intravenosa produce unos efectos analgésicos mucho más rápidos (entre 2 y 3 minutos), con unos efectos máximos a los 30 minutos. Después de la inyección subcutánea, las concentraciones máximas se obtienen a los 15-30 minutos con una duración del efecto analgésico de 3 a 6 horas.

Distribución: se une muy poco a las proteínas de plasma y atraviesa la placenta produciendo unas concentraciones iguales o mayores que las observadas en el plasma.

Eliminación: La semi-vida del fármaco es de unas 5 horas en los sujetos normales. El metabolismo de la nalbufina tiene lugar en el hígado, excretándose sus metabolitos en la orina, la bilis y las heces. (6).

#### 1.9.4 Indicaciones:

- Tratamiento del dolor moderado.
- Preanestésico o adyuvante de la inducción en anestesia general

#### 1.9.5 Contraindicaciones y Precauciones:

Debido a sus efectos sobre el tracto digestivo, la nalbufina se debe usar con precaución en los pacientes con alteraciones digestivas incluyendo obstrucción gastrointestinal, colitis ulcerosa y constipación. Los pacientes con colitis ulcerosa aguda u otras enfermedades inflamatorias agudas del tracto digestivo son más sensibles los efectos constipantes de los opioides. La nalbufina está contraindicada en los casos de diarrea

secundaria a casos de envenenamiento o infecciosa, no debiendo ser administrada hasta que el agente infeccioso o tóxico haya sido eliminado.

Se debe administrar con precaución en los pacientes con infarto de miocardio agudo ya que se desconocen sus posibles efectos en estos sujetos. La nalbufina puede aumentar el tono del tracto biliar, especialmente en el esfínter de Oddi, produciendo espasmos biliares. Por lo tanto, se deberá usar con precaución en los pacientes que padezcan desórdenes biliares o vayan a ser sometidos a cirugía en el tracto biliar.

Se debe usar con precaución en pacientes con asma y/o insuficiencia respiratoria ya que, igual que otros analgésicos opioides, puede exacerbar estas condiciones. En los pacientes con traumas craneoencefálicos, se administrará la nalbufina con precaución debido al riesgo de hipoxia y de aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo. De igual forma, se deberán tomar las debidas precauciones en niños y ancianos que son más propensos a una depresión respiratoria.

Puede ocasionar un estado de excitación paradójico si se administran otros analgésicos opioides, en particular en los niños. En los ancianos puede producir retención urinaria. La nalbufina está clasificada dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo, pero dentro de la categoría D para uso crónico o durante periodos muy prolongados. Se deberán tener en cuenta los riesgos para el feto si se administra este fármaco a la madre. Se desconocen los efectos que puede tener la nalbufina durante la lactancia, por lo que no se aconseja su uso durante este período. En casos de un mal uso, puede desarrollarse tolerancia y dependencia. La discontinuación abrupta de la nalbufina puede provocar síndrome de abstinencia. El potencial de la nalbufina para producir adicción deberá ser considerado en pacientes con historia de drogadicción o en sujetos emocionalmente inestables.

La nalbufina se metaboliza en el hígado y se elimina preferentemente en las heces. Se deberán tomar precauciones en pacientes con la función hepática deteriorada. Los pacientes que hayan mostrado unas reacciones de hipersensibilidad a los opioides no deberán ser tratados con nalbufina por el riesgo a que se desarrollen reacciones anafilácticas. (7).

#### 1.9.6 Interacciones con la Nalbufina:

Se debe usar con precaución en los pacientes que consuman alcohol u otros fármacos que afectan al sistema nervioso debido a sus efectos depresores sobre la respiración.

La depresión respiratoria y nerviosa son acumulativas, pudiendo aparecer también hipotensión si se utilizan conjuntamente ambos tipos de agentes.

La depresión del SNC puede ser aditiva si la nalbufina se usa conjuntamente con antihistaminas H1 sedantes, anestésicos generales, antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas, barbitúricos, fenotizinas, tramadol, ansiolíticos o hipnóticos. En estos casos, se deben reducir las dosis de uno o de ambos fármacos.

Los agentes con efectos agonistas/antagonistas de los opiáceos (como el butorfanol o la pentazocina) pueden bloquear parcialmente los efectos depresores de los agonistas opiáceos puros. La depresión respiratoria producida por la nalbufina puede ser aditiva si se administran concomitantes fármacos bloqueantes neuromusculares.

Cuando la nalbufina se utiliza conjuntamente con antihipertensivos puede producirse hipotensión. En estos pacientes, la presión arterial debe ser vigilada ya que puede producirse con facilidad hipotensión ortostática.

#### Reacciones Adversas:

Sedación, mareos, vértigo, cefaleas, miosis, náusea/vómitos y xerostomía. Otras reacciones adversas observadas incluyen visión borrosa, calambres abdominales, dispepsia, mal sabor de boca, disnea, sofocos, depresión respiratoria, asma y urgencia urinaria.(4,6)

Los efectos adversos sobre el sistema nervioso central observados incluyen nerviosismo, depresión, llanto, euforia, borrachera, hostilidad, pesadillas y confusión. Sin embargo, estos efectos han sido comunicados en menos del 1% de los pacientes. Estos efectos adversos están relacionados con las dosis.

Los fármacos de la clase de los agonistas/antagonistas opiáceos pueden tener un cierto potencial para inducir dependencia. Algunos pacientes han mostrado comportamientos consistentes con los cambios fisiológicos que provocan la adicción y el síndrome de

abstinencia subsiguiente a la interrupción del tratamiento. Sin embargo, la posibilidad de dependencia es mucho menor que con la morfina. Los síntomas que acompañan al síndrome de abstinencia son náusea y vómitos, diarrea, tos, lagrimeo, rinorrea, sudoración, y piloerección. También puede producirse una elevación de la temperatura, de la frecuencia respiratoria y de la presión arterial. La posibilidad de abuso de nalbufina debe tenerse en cuenta en pacientes con historia de drogadicción o que sean emocionalmente inestables.

En menos del 1% de los pacientes, puede ocasionar efectos cardíacos: hipotensión, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, palpitaciones, hipertensión, hipotensión ortostática y síncope. Se sabe que los agonistas opiáceos pueden inducir prurito a través de una estimulación de los receptores opiáceos centrales. En el caso de la nalbufina, se ha observado prurito, urticaria o ardor de piel en menos del 1% de los pacientes.(20)

## **1.10 LUMIRACOXIB**

### 1.10.1 Descripción

Es un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), activo por vías oral, dentro del intervalo de dosis terapéuticas.

### 1.10.2 Mecanismo de acción:

La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, la COX-1 y la COX-2. Se ha demostrado que la COX-2 es la isoforma de la enzima que resulta inducida por los estímulos proinflamatorios y ha sido propuesta como principal responsable de la síntesis de los mediadores prostanoideos del dolor, la inflamación y la fiebre. La COX-2 también interviene en la ovulación, la implantación y el cierre del conducto arterioso, al regulación de la función renal y en las funciones del SNC (inducción de la fiebre, percepción del dolor y función cognoscitiva). También puede intervenir en la cicatrización de la úlcera. Se ha identificado la COX-2 en los tejidos que rodean las úlceras gástricas en el hombre pero no se ha establecido su relevancia en la cicatrización de las úlceras.

La diferencia en la actividad antiplaquetaria entre algunos AINEs que inhiben la COX-1 y los inhibidores selectivos de COX-2 puede tener importancia clínica en los pacientes con riesgo de reacciones tromboembólicas. Los inhibidores selectivos de la COX-2 reducen la

formación de prostaciclina sistémica (y por tanto, posiblemente la endotelial) sin afectar al tromboxano plaquetario. No se ha establecido la relevancia clínica de estas observaciones. A lo largo de estudios clínicos de farmacología, lumiracoxib produjo una inhibición dosis dependiente de la COX-2 en plasma sin inhibir la COX-1. La inhibición selectiva de la COX-2 por lumiracoxib proporciona efectos antiinflamatorios y analgésicos. (13)

La administración de 100 mg, 200 mg o 400 mg una vez al día supuso un >90% de inhibición del pico de COX-2. No existe una inhibición significativa de la COX-1 (evaluada como inhibición *ex vivo* de tromboxano B2) a dosis de hasta 800 mg en voluntarios sanos. Lumiracoxib a 8.000 mg al día no inhibió de manera clínicamente significativa la síntesis gástrica de prostaglandinas y no tuvo efecto sobre la función plaquetaria.

#### 1.10.3 Eficacia

En pacientes con artrosis, dosis de lumiracoxib de hasta 200 mg una vez al día aportaron mejoras significativas en el dolor, la rigidez la función y la valoración del estado de la enfermedad por parte del paciente. Estos efectos beneficiosos se mantuvieron hasta 52 semanas. No hay un beneficio adicional por un aumento de la dosis hasta 400 mg al día. En ensayos clínicos, se observó que 400 mg de lumiracoxib aliviaron el dolor en modelos de analgesia aguda en dolor dental post-quirúrgico, *dolor tras cirugía ortopédica*, y dismenorrea primaria. En ensayos a dosis única en dolor dental post-quirúrgico, el inicio de la analgesia apareció a los 45 minutos y persistió durante 24 horas tras la administración de la dosis. Estudios clínicos a corto plazo con dosis múltiples en dolor tras cirugía ortopédica y dolor por dismenorrea primaria, 400 mg de lumiracoxib una vez al día fue eficaz en el alivio del dolor.

#### 1.10.4 Farmacocinética

Absorción: Se absorbe rápidamente tras la administración oral. Tras 15 minutos de la toma de una dosis de 400 mg, se alcanzó una concentración plasmática de 0,6 µg/ml, suficientemente alta para alcanzar una inhibición de la COX-2 superior al 90%. El t<sub>max</sub> medio es de unas 2 horas tras la administración de la dosis. En el intervalo de 25 a 800 mg, la exposición (AUC) aumenta de forma proporcional a la dosis y la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) fue aproximadamente proporcional a la dosis. Tras la administración de 400 mg una vez al día, la C<sub>max</sub> fue de 9 µg/ml y la AUC fue de 31 µg

h/ml. La biodisponibilidad absoluta de lumiracoxib es de aproximadamente el 74%. La comida no ejerció un efecto significativo sobre la Cmax o la AUC de lumiracoxib cuando se tomaron tanto comprimidos recubiertos con película de 200 mg ó 400 mg de {Marca de fantasía} con una comida de alto contenido graso. Los comprimidos recubiertos con película de se pueden administrar sin tener en cuenta la hora de las comidas.

Distribución: Lumiracoxib tiene una elevada unión a proteínas plasmáticas ( $\geq 98\%$ ), y la unión es independiente de la concentración en un rango de 0,1 a 100  $\mu\text{g/mL}$ . El volumen de distribución ( $V_{ss}$ ) es de 9 L. Aproximadamente a las 5 horas después de la administración, las concentraciones de lumiracoxib en el líquido sinovial humano de pacientes con artritis reumatoide fueron superiores a las del plasma y se mantuvieron sustancialmente más elevadas durante el resto del intervalo de dosis (AUC<sub>12-24</sub> en el líquido sinovial fue 2,6 veces mayor que el del plasma). No se observó diferencia en el grado de unión a proteínas de lumiracoxib en el líquido sinovial comparado con el del plasma. Lumiracoxib atraviesa la placenta en ratas y conejos. Después de una hora tras la administración de lumiracoxib marcado con  $^{14}\text{C}$  en un modelo de inflamación en rata, el grado de radioactividad detectada en el lugar de la inflamación respecto al detectado en la sangre fue de 2:1, y fue 8:1 a las cuatro horas tras la administración. Esto indica que lumiracoxib y/o sus metabolitos se distribuyen y quedan retenidos preferentemente en el tejido inflamado.

Biotransformación: sufre un extenso metabolismo hepático mediado principalmente por el CYP2C9. El principal componente de todo el material relacionado con el fármaco que se halla en el plasma es lumiracoxib inalterado. Se identificaron tres metabolitos principales en el plasma: 4'-hidroxilumiracoxib, 5-carboxi-lumiracoxib y 4-hidroxi-5-carboxi-lumiracoxib. Además se forman varios conjugados (glucurónidos y sulfatos) de estos metabolitos. El metabolito 4'-hidroxi-lumiracoxib tiene una potencia y una selectividad por la COX-2 similar a lumiracoxib. La concentración del metabolito 4'-hidroxi en el plasma y en el líquido sinovial es baja, siendo por tanto poco probable que contribuya a la eficacia. Los otros metabolitos no son activos como inhibidores de la COX-1 o la COX-2.

Eliminación: Se elimina predominantemente mediante metabolismo hepático. Tras la administración de una dosis única de 400 mg de lumiracoxib a individuos sanos, el 54% del material relacionado con el fármaco se excretó en orina y el 43% en heces. Sólo un

5% de la dosis administrada se recuperó en las excreciones como lumiracoxib inalterado. El aclaramiento plasmático es 7,7 L/h. La vida media plasmática de lumiracoxib es de aproximadamente 4 horas. Lumiracoxib no se acumula en el plasma tras la administración de una o dos dosis diarias y el primer día de la administración se alcanza el estado estacionario, sin que se observe un incremento de la Cmax o de la AUC después de una administración prolongada. (13)

*Insuficiencia hepática:*

La exposición a lumiracoxib en pacientes con alteración hepática moderada (puntuación 7-8 en la clasificación de Child-Pugh) no mostró cambios respecto a individuos sanos. No se ha observado diferencia en la unión a proteínas plasmáticas entre los dos grupos. Por lo tanto, no es necesario ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática leve o moderada. La farmacocinética de lumiracoxib no se ha estudiado en pacientes con alteración hepática grave (puntuación >9 en la clasificación de Child-Pugh).

*Insuficiencia renal:*

Cuando se administra lumiracoxib a pacientes con enfermedad renal en fase terminal, se observa una disminución del 33% en la Cmax y una disminución del 27% en la AUC en comparación con individuos sanos. La exposición media al metabolito activo 4'-hidroxilumiracoxib no quedó prácticamente afectada. La unión a proteínas plasmáticas de lumiracoxib fue similar en individuos sanos y en pacientes con una enfermedad renal en fase terminal. La diálisis no mostró efecto en la exposición de los pacientes a lumiracoxib o a su metabolito activo. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración renal. Mientras la insuficiencia renal no tiene influencia significativa sobre la farmacocinética de lumiracoxib o su metabolito activo, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave está contraindicado el uso de lumiracoxib, por un potencial empeoramiento de la función renal debido a la inhibición de la ciclooxigenasa.

*Pacientes hipertensos:*

Lumiracoxib no afectó al control de la presión arterial en pacientes hipertensos, ni mostró diferencias frente al placebo respecto a la aparición de hipertensión en los ensayos clínicos.

### 1.10.5 Indicaciones

- Alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis
- Alivio a corto plazo del dolor agudo a moderado asociado con dismenorrea primaria, cirugía dental y cirugía ortopédica.
- La decisión de prescribir un COX-2 se debe basar en una valoración individual de los riesgos globales de cada paciente.

### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a lumiracoxib o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes que hayan experimentado asma, rinitis aguda, pólipos nasales, angioedema, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetilsalicílico o AINEs.
- Pacientes con úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal.
- Pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV).
- Pacientes con cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecida.
- Pacientes con alteración renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina estimado <50 ml/min).
- Pacientes con enfermedad hepática grave (puntuación >9 en la clasificación de Child-Pugh).
- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Pacientes menores de 18 años.

### 1.10.6 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

#### *Efectos GI*

En pacientes tratados con lumiracoxib, se han producido complicaciones gastrointestinales altas [perforaciones, úlceras o hemorragias (PUHs)], algunas de ellas tuvieron resultados mortales. En ensayos clínicos, pocos pacientes (<0,3%) tratados con lumiracoxib desarrollaron perforaciones, obstrucción o hemorragias (POHs). Se recomienda precaución en el tratamiento con pacientes con elevado riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con AINEs: ancianos, pacientes que utilizan cualquier

otro AINE o ácido acetil salicílico concomitantemente, o pacientes con antecedentes previos de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia GI. Hay un elevado riesgo de efectos adversos gastrointestinales (úlceras gastrointestinales u otras complicaciones gastrointestinales) cuando se toma lumiracoxib concomitantemente con ácido acetilsalicílico (incluso a dosis bajas).

No se ha demostrado una diferencia significativa en la seguridad digestiva entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetil salicílico y AINEs + ácido acetilsalicílico en los ensayos clínicos a largo plazo (13).

### *Efectos renales*

Las prostaglandinas renales pueden desempeñar una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. Por eso, en condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de lumiracoxib puede causar una reducción de la formación de prostaglandinas y, secundariamente, una reducción del flujo renal, y en consecuencia una alteración de la función renal.

Los pacientes con mayor riesgo de presentar esta respuesta son los que presentan una alteración renal preexistente, insuficiencia cardiaca descompensada, o cirrosis y aquellos que reciben diuréticos o inhibidores de la ECA. En estos pacientes, se deberá considerar la monitorización de la función renal. Deberá tenerse precaución al iniciar el tratamiento con lumiracoxib en pacientes con deshidratación. Se aconseja rehidratar a los pacientes antes de iniciar el tratamiento con lumiracoxib.

### *Hipertensión y edema*

Como ocurre con otros fármacos con capacidad conocida para inhibir la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en pacientes tratados con lumiracoxib en ensayos clínicos. Por lo tanto, lumiracoxib debe utilizarse con precaución en pacientes con historia de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en los que presentan edema preexistente por cualquier otra causa. Si hay evidencia clínica de deterioro en el estado de estos pacientes, se deben tomar las medidas apropiadas, incluso suspender el tratamiento con lumiracoxib. Debe mantenerse la adecuada supervisión médica cuando lumiracoxib se utiliza en ancianos y en pacientes con disfunción renal, hepática o cardíaca leves.

### *Efectos hepáticos*

En ensayos clínicos controlados con placebo/tratamiento activo, se han registrado elevaciones de la alanino aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST), superiores a tres veces el límite superior de la normalidad ( $>3xLSN$ ) en aproximadamente 1,2% de pacientes en ensayos clínicos de hasta un año de duración, con lumiracoxib 100 mg y 200 mg diarios. Se han observado elevaciones pronunciadas ( $>8xLSN$ ) en 0,3% con 100 mg una o dos veces al día y en 0,6% de los pacientes con 200 mg una vez al día. El tratamiento crónico con dosis diarias de 400 mg se asoció con una mayor frecuencia y elevaciones más pronunciadas en la ALT/AST. En un estudio controlado a largo plazo con lumiracoxib 400 mg al día, se han reportado casos raros de hepatitis. Cualquier paciente con síntomas y/o signos indicativos de disfunción hepática, o en el que se haya obtenido un resultado anormal en una prueba de función hepática, deberá ser monitorizado. Si aparecen signos de insuficiencia hepática o si las pruebas de función hepática anormales (ALT o AST  $> 3xLSN$ ) persisten, deberá interrumpirse el tratamiento con lumiracoxib. (13,14).

### *Efectos cardiovasculares*

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetil salicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas debido a su falta de efecto sobre la función plaquetaria. Por ello, no se deberán interrumpir los tratamientos antiagregantes. Los ensayos clínicos sugieren que la clase de fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 puede asociarse con un riesgo de acontecimientos trombóticos (principalmente infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular), respecto a placebo y algunos AINEs. Dado que el riesgo cardiovascular de lumiracoxib puede incrementarse con la dosis y la duración de tratamiento, se debe utilizar la dosis diaria efectiva más baja y la duración de tratamiento más corta posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad del paciente de obtener alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis. Los pacientes que presenten factores de riesgo relevantes para el desarrollo de acontecimientos cardiovasculares (p.ej. pacientes con hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores) sólo podrán ser tratados con lumiracoxib después de una cuidadosa valoración.

### *Reacciones cutáneas*

Se han comunicado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, muy raramente en asociación con el uso de AINEs y algunos inhibidores selectivos de COX-2 durante la farmacovigilancia post comercialización. Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento. La aparición de la reacción ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. En pacientes recibiendo lumiracoxib, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves (tales como anafilaxia y angioedema). Algunos inhibidores selectivos de la COX-2, se han asociado con un mayor riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de cualquier alergia medicamentosa. El tratamiento con lumiracoxib debe suspenderse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de la mucosa o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

### *General*

Si durante el tratamiento, los pacientes manifestaran un deterioro de la función de los órganos y sistemas descritos anteriormente, se deberán adoptar las medidas oportunas y considerar la suspensión del tratamiento con lumiracoxib. No se recomienda el uso de lumiracoxib, como el de cualquier especialidad farmacéutica con capacidad conocida para inhibir la COX-2, en mujeres que intenten concebir. Al igual que otros AINE, lumiracoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación o infección.

#### 1.10.7 INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

*Anticoagulantes orales:* En un estudio de interacción fármaco-fármaco en individuos sanos estabilizados con un tratamiento con warfarina, la administración de 400 mg de lumiracoxib una vez al día durante cinco días se asoció a un aumento aproximado de un 15% en el tiempo de protrombina. Por lo tanto, la actividad anticoagulante debe ser monitorizada en pacientes que estén tomando warfarina o medicamentos similares, especialmente durante los primeros días después de iniciar el tratamiento o cuando se cambie la dosis de lumiracoxib.

*Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la Angiotensina II:* Los AINE pueden reducir el efecto de los diuréticos y de los medicamentos antihipertensivos. En algunos pacientes con la función renal comprometida (p.ej. pacientes deshidratados o pacientes

ancianos con función renal comprometida), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o un antagonista de angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, que es generalmente reversible. Estas interacciones deben tenerse en cuenta en pacientes que toman lumiracoxib concomitantemente con inhibidores de la ECA o antagonistas de la angotensina II. Por lo tanto, la combinación se debe administrar con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deberán estar adecuadamente hidratados y se deberá tener en cuenta una monitorización de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y periódicamente a continuación.

*Otros AINE:* Lumiracoxib puede utilizarse con dosis bajas de aspirina. Debe evitarse la administración conjunta de lumiracoxib con dosis altas de aspirina, otros AINE o inhibidores de la COX-2. *Ciclosporina o tacrolimo:* Aunque esta interacción no se ha estudiado con lumiracoxib, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimo con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimo. Debe monitorizarse la función renal cuando lumiracoxib y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación.

#### Embarazo y lactancia

*Embarazo:* No se recomienda el uso de lumiracoxib, como el de cualquier fármaco inhibidor de la COX-2, en mujeres que intenten concebir. Está contraindicado el uso en el último trimestre del embarazo porque, al igual que otros fármacos de los que se conoce que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso. El uso de lumiracoxib en mujeres embarazadas no se ha estudiado en ensayos clínicos adecuados y bien controlados y, por tanto, no se debe utilizar durante los dos primeros trimestres del embarazo a menos que el beneficio potencial para las pacientes justifique el riesgo potencial para el feto.

## **CAPÍTULO II. MATERIAL Y MÉTODOS**

Este estudio de investigación fue realizado en el Hospital General del Estado de Sonora “Dr. Ernesto Ramos Bours” durante el período de Diciembre del 2005 a Julio del 2006 donde se recibieron a 40 pacientes que ingresaron al servicio de ortopedia con diagnóstico de fractura de miembro pélvico programados para osteosíntesis con técnica anestésica bloqueo peridural.

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, aleatorio, doble ciego, experimental con 40 pacientes, los cuales se dividieron en dos grupos de 19 y 21 pacientes a quienes se le administró Nalbufina o Lumiracoxib de forma respectiva una hora previa al procedimiento quirúrgico para comprobar cual ofrece mayor analgesia posoperatoria. La vigilancia de los pacientes fué minuciosa durante las primeras 24 horas del postoperatorio tomando en cuenta la Escala Visual Análoga y los cambios hemodinámicas que presentaron. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado autorizando la realización de este estudio.

### **2.1 PROBLEMA**

¿Existen diferencias significativas para manejo de analgesia postquirúrgica con Lumiracoxib versus Nalbufina en pacientes postoperados de miembro pélvico con técnica anestésica de bloqueo peridural?

### **2.2 HIPÓTESIS**

Al administrar lumiracoxib se obtiene igual analgesia en comparación con nalbufina en pacientes postoperados de miembro pélvico con técnica anestésica de bloqueo peridural.

### **2.3 OBJETIVOS**

#### **GENERAL**

Determinar que fármaco, entre nalbufina y lumiracoxib, no presentan diferencias significativas como analgésicos para los pacientes sometidos a cirugía de miembro pélvico.

## **OBJETIVO PARTICULAR**

- a) Registrar cual de los 2 fármacos requiere dosis de rescate así como número y horario en que los necesite.
- b) Registrar cual de los 2 fármacos tiene más efectos adversos.

## **2.4. JUSTIFICACIÓN**

La importancia de este estudio radica en tratar de comprobar cual de las alternativas terapéuticas ofrece mayor analgesia postoperatoria en pacientes con fractura de miembro pélvico así como detectar los principales efectos adversos que se presentan y su repercusión orgánica, así como ofrecer al paciente un mayor beneficio con monodosis, menor invasividad y costo.

## **2.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

La investigación es de tipo *prospectivo* ya que toda la información se recogió de acuerdo con los criterios de inclusión y para los fines específicos de la investigación y después de la planeación de ésta.

Es *longitudinal* debido a que se mide en varias ocasiones las variables involucradas, implica un seguimiento para estudiar la evolución de las unidades en el tiempo; por esto se entiende la comparación de los valores de la, o las variables de cada unidad en las diferentes ocasiones.

Es *comparativo* ya que existen dos o más poblaciones y donde se quieren comparar algunas variables para contrastar una o varias hipótesis centrales.

Es *experimental* porque el investigador modifica a voluntad una o algunas variables del fenómeno estudiado; generalmente, modifica las variables consideradas como causa dentro de una relación de causa y efecto. El aspecto fundamental de este tipo de estudio es que se pueden asignar al azar las unidades a las diversas variantes del factor causal.

Es *aleatorio* debido a que se asignan al azar, y *doble ciego* ya que tanto el paciente como el experimentador al momento del estudio desconocen el medicamento aplicado y se administra por una tercera persona. (25)

Dentro de las ventajas de realizar este tipo de estudio son que:

- Permite diseñar las variantes del factor causal (tratamiento).
- El llamado diseño de tratamientos, permite establecer relaciones de causalidad.
- Da una descripción completa de la experiencia subsecuente a la exposición diferencial de factores causales: exposición a contaminantes, tratamientos profilácticos y terapéuticos, etc. Incluye tasas de progresión, evaluación de la enfermedad, historia natural y efectos colaterales indeseables.
- Permite el estudio de efectos potenciales múltiples de exposición a factores causales diferenciales (factores de riesgo, tratamientos profilácticos y terapéuticos), obteniéndose información de los beneficios y riesgos potenciales.
- Permite el cálculo y la comparación de la proporción de efectos en individuos expuestos y no expuestos, de los cambios en parámetros y de las proporciones de mejoría en los estudios terapéuticos. Se pueden obtener riesgos relativos y atribuibles.
- Permite una flexibilidad en la selección de variables y su obtención sistemática.
- Permite un control de calidad en la medición de las variables en estudio.
- Existe el máximo control de los factores de confusión, ya que permite formar bloques y usar técnicas "a doble ciego" con placebos.
- Permite la aleatorización de los sujetos de estudio, lo que elimina los factores de confusión potenciales si las muestras son grandes y le dan más validez a las pruebas estadísticas.
- La asociación encontrada muestra una secuencia en el tiempo.
- Permite realizar una validación de la información.

Y dentro de las desventajas de este estudio son:

- Generalmente es de larga duración, alto costo y requiere de un diseño muy elaborado.
- Hay mayor probabilidad de que se presenten problemas éticos.
- Pueden existir modificaciones en el comportamiento de los sujetos, debidas al seguimiento.(25)

## **GRUPOS DE ESTUDIO**

Todos los pacientes con fractura de miembro pélvico que ingresaron al servicio de ortopedia para osteosíntesis del HGE en un período comprendido de Diciembre de 2005 a Julio de 2006.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se seleccionaron 40 pacientes. 21 con el uso de lumiracoxib y 19 con nalbufina.

## **2.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Pacientes con fractura de miembro pélvico programados para realización de osteosíntesis.
2. Pacientes que aceptaron y firmaron entrar al estudio.
3. Pacientes con edad comprendida entre 18 y 55 años.
4. Pacientes ASA I y II.
5. Cirugía electiva.
6. Ambos sexos.
7. No presenten lesiones asociadas.

### **2.6.1 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Pacientes que no acepten entrar al estudio.
2. Pacientes menores de 18 años y mayores de 55 años.
3. Pacientes ASA III, IV, V, VI.
4. Pacientes con lesiones asociadas.

## **2.6.2. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

1. Alta o traslado.
2. Cambio de técnica anestésica.
3. Procedimiento quirúrgico mayor de 2 horas.

## **2.7 CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Datos generales del paciente como edad, sexo, número de expediente, diagnóstico de ingreso, procedimiento quirúrgico realizado, signos vitales basales, signos vitales postquirúrgicos, Escala Visual Análoga a las 1, 6, 12, y 24 horas del postquirúrgico, número de rescates que se administraron así como horario y efectos adversos.

## **2.8 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

1. Se seleccionaron a los pacientes en base a los criterios de inclusión y exclusión con fractura de miembro pélvico programados para osteosíntesis.
2. Una tercera persona preparó los sobres que contenían los medicamentos activo y placebo dependiendo de la aleatorización, y se administró una hora previa al acto quirúrgico.
3. Se registraron las variables hemodinámicas basales.
4. Durante el transquirúrgico se llevó monitoreo de las variables de interés del protocolo, así como en unidad de cuidados postanestésicos.
5. En caso de que en cualquier momento un paciente refiera dolor agudo según la escala visual análoga se aplicó nalbufina 5 mg IV como medicamento de rescate y se siguieron observando las variables hemodinámicas.
6. A todos los pacientes, independientemente del tratamiento (lumiracoxib vs. Nalbufina) se mantuvieron bajo observación las primeras 24 horas del postquirúrgico.
7. Las observaciones terminaron cuando el paciente cumplió 24 horas del postquirúrgico.
8. Toda la información fue recolectada en una cédula respectiva y procesada en una base de datos.

## **2.9 ANÁLISIS DE DATOS**

Se Aplicó recursos de estadística descriptiva en las variables demográficas; al igual y para las variables de tipo clínico (ASA, cambios hemodinámicas).

Para efectos de generalización y comparación entre los grupos se aplicó la “t de student” para los hallazgos numéricos y la “U de Mann-Whitney” para las variables categóricas, como estrategia de comparación se aplicó inicialmente para estar seguros de la homogeneidad de ambos grupos y en el proceso postquirúrgico para observar si existen diferencias significativas en las variables e interés de este protocolo, se propuso una significancia de  $P < 0.05$  en todas las pruebas estadísticas.

Se aplicó la chi cuadrada para verificar la homogeneidad de los grupos al inicio del ensayo y al finalizar se aplicó la “t de student” y “U de Mann-Whitney”.

## **2.10 RECURSOS:**

HUMANOS: Médicos adscritos de anestesiología, residentes de anestesiología, personal de enfermería y el paciente.

FÍSICOS: Sala de quirófano, máquina de anestesia, monitores, fármacos anestésicos, equipo para bloqueo peridural, nalbufina, lumiracoxib.

FINANCIAMIENTO: El financiamiento de este estudio se llevó por medio del hospital y laboratorio novartis, los cuales proporcionaron tanto nalbufina y lumiracoxib a los pacientes respectivamente.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

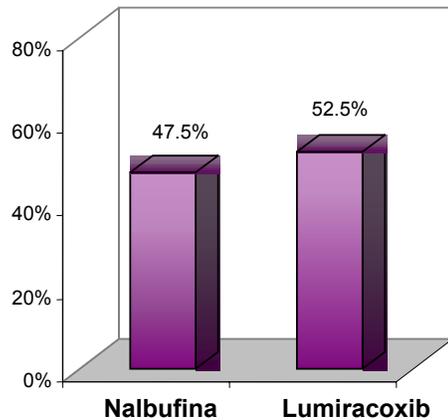
En este apartado es importante mencionar que la aplicación de las técnicas anestésicas, así como los medicamentos son los aprobados y autorizados por la OMS, la Ley General de Salud y por el Reglamento Interno del Hospital General del Estado de Sonora. Se respetará la dignidad del paciente y su seguridad procurando no causar dolor ni molestias innecesarias.

## 2.11 RESULTADOS

*Objetivo: comparar los dos medicamentos, se espera que sean iguales.*

### Grupos

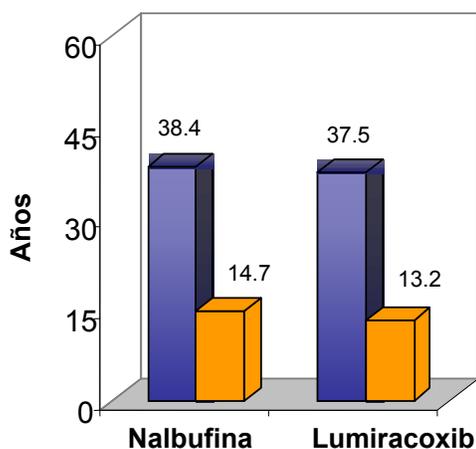
Se formaron dos grupos para aplicarles los medicamentos.



	# ptes	%
Nalbufina	19	47.5%
Lumiracoxib	21	52.5%
Total	40	

### Edad

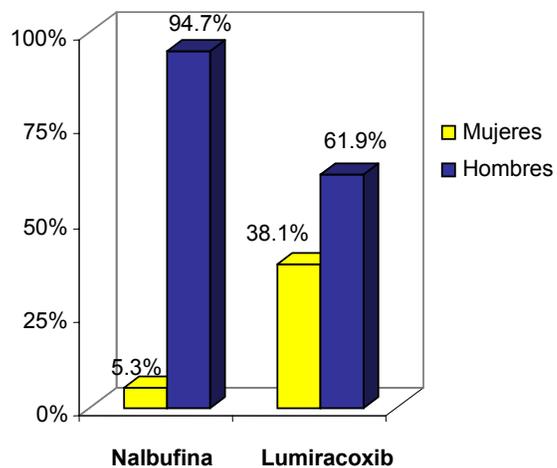
Se compararon las edades promedio de los dos grupos en búsqueda de homogeneidad y se encontró que no existen diferencias significativas entre los dos grupos. ( $p=0.84$ )



■ Media  
■ Desviación estándar

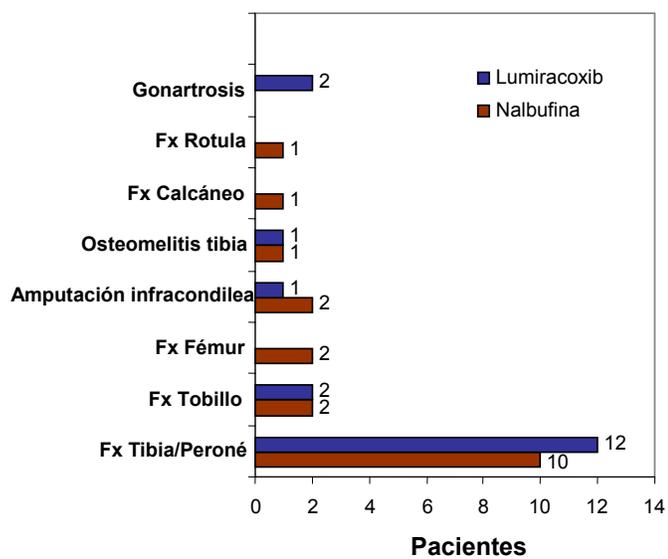
	Media	D.E.
Nalbufina	38.4	±14.7
Lumiracoxib	37.5	±13.2

## Sexo



	Mujeres	Hombres
Nalbufina	1	18
Lumiracoxib	8	13

## Diagnóstico

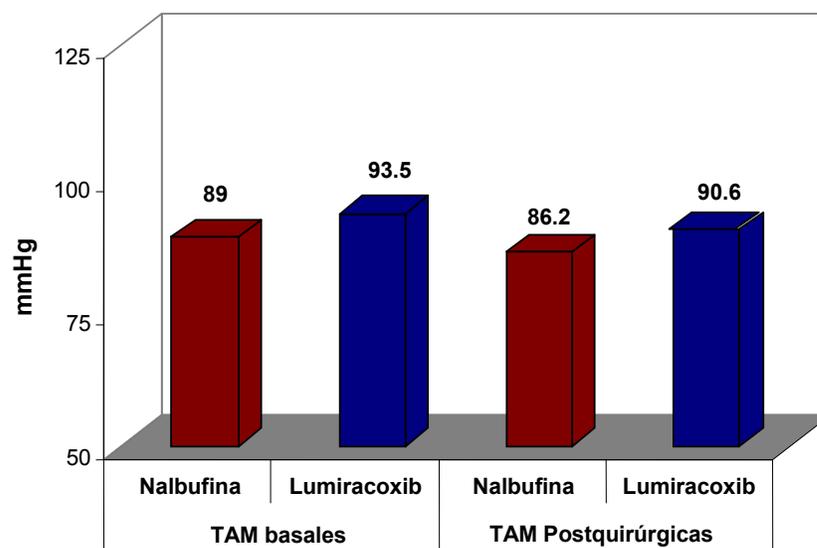


	Nalbufina	Lumiracoxib
Fx Tibia/Peroné	10	12
Fx Tobillo	2	2
Fx Fémur	2	---
Amputación Infracondilea	2	1
Osteomielitis tibia	1	1
Fx Calcáneo	1	---
Fx Rotula	1	---
Gonartrosis	---	2

## Variables hemodinámicas

Se compararon las presiones arteriales prequirúrgicas en donde hay homogeneidad, así como en las presiones arteriales postquirúrgicas obteniendo el mismo resultado. ( $\alpha=0.05$ )

	TAM PreQx	TAM PostQX
Nalbufina	89 ± 12.2	86.2 ± 9.8
Lumiracoxib	93.5 ± 13.1	90.6 ± 11.8



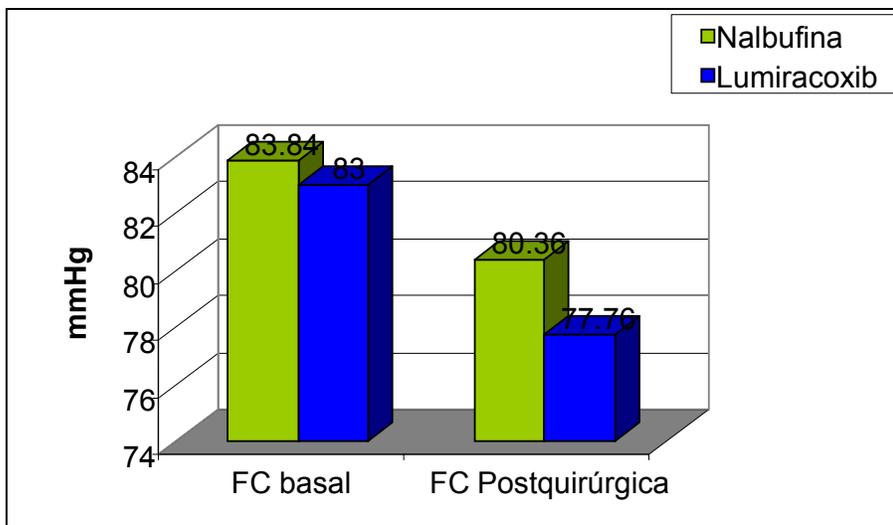
## VARIABLES HEMODINÁMICAS

Se comparó la frecuencia cardíaca basal para Nalbufina de  $83.84 \pm 16.77$  (CI del 95%: 75.75-91.92) con respecto al grupo de Lumiracoxib con una FC  $83 \pm 18.86$  (CI del 95%: 74.41-91.58) resultando que no existen diferencias significativas ( $p \geq 0.89$ ) y con las FC postquirúrgicas con fueron para Nalbufina  $80.36 \pm 19.29$  (CI del 95%: 71.06-89.66) y para Lumiracoxib  $77.76 \pm 12.82$  (CI 95%: 71.92-83.60), no existiendo diferencias significativas ( $p \geq 0.47$ ).

Se hicieron comparaciones intragrupal para saber si existieron cambios en la frecuencia cardíaca de los pacientes a los que se les aplicaron el mismo medicamento.

*Lumiracoxib:* Se compararon las FC basal vs FC postquirúrgica, resultando que no existen diferencias significativas ( $p \geq 0.15$ ).

*Nalbufina:* Se compararon las FC basal vs FC postquirúrgica, resultando que no existen diferencias significativas ( $p \geq 0.28$ ).

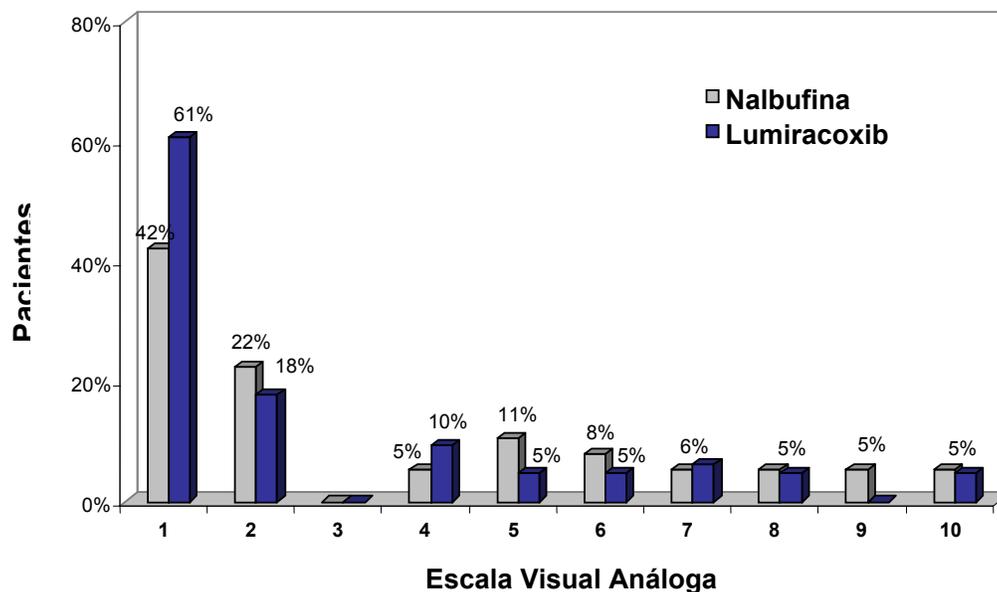


	PreQx		PostQx	
	Media	D.E.	Media	D.E.
Nalbufina	83.8	16.78	80.4	19.3
Lumiracoxib	83	18.86	77.8	12.8

### Escala Visual Análoga

Se compararon las escalas visuales análogas (EVA) entre los dos grupos por cada tiempo consecutivo y pareado, resultando que no existen diferencias significativas entre ambas escala de los dos grupos.

Grafica de grupos por escala EVA



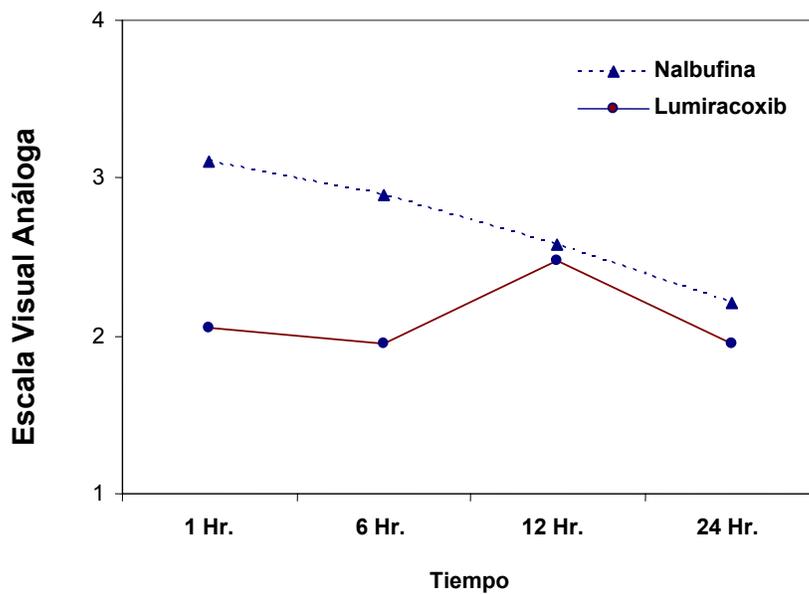
Nalbufina	1 Hr.	6 Hr.	12 Hr.	24 Hr.	Promedio
1	42%	37%	42%	47%	42%
2	16%	26%	21%	26%	22%

Lumiracoxib	1 Hr.	6 Hr.	12 Hr.	24 Hr.	Promedio
1	62%	57%	52%	71%	61%
2	14%	24%	24%	10%	18%

3	---	---	---	---	---
4	---	5%	5%	---	5%
5	11%	16%	11%	5%	11%
6	11%	5%	5%	11%	8%
7	---	---	5%	---	5%
8	5%	---	---	---	5%
9	5%	---	---	---	5%
10	---	5%	---	---	5%

3	---	---	---	---	---
4	10%	---	---	---	10%
5	5%	---	5%	5%	5%
6	---	5%	5%	---	5%
7	---	5%	5%	10%	6%
8	5%	---	---	---	5%
9	---	---	---	---	---
10	---	---	5%	---	5%

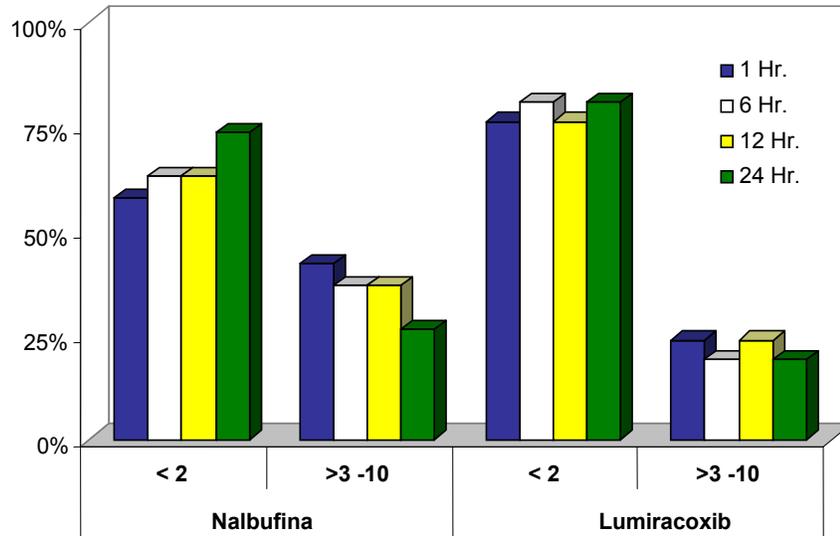
### EVA en tiempo y por fármaco



**Escala Visual Análoga comparativo en tiempo.**

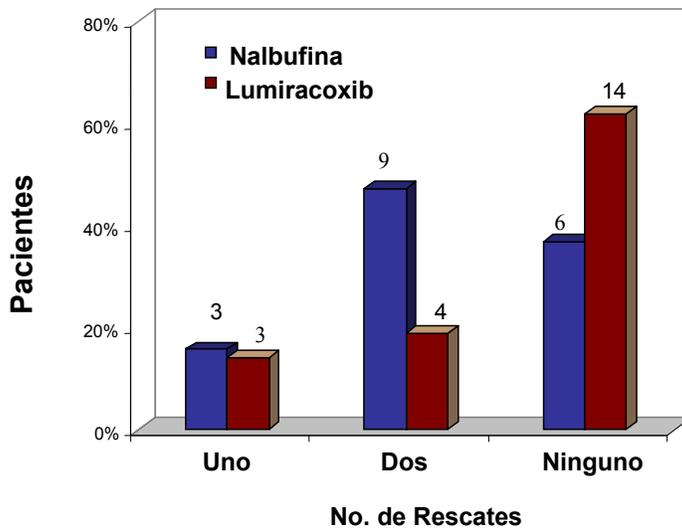
	1 hr.	6 hr.	12 hr.	24 hr.
Nalbufina	3.11	2.89	2.58	2.21
Lumiracoxib	2.05	1.95	2.48	1.95

	Rangos	1 Hr.	6 Hr.	12 Hr.	24 Hr.
Nalbufina	$\leq 2$	58%	63%	63%	74%
	>3 -10	42%	37%	37%	26%
Lumiracoxib	$\leq 2$	76%	81%	76%	81%
	>3 -10	24%	19%	24%	19%



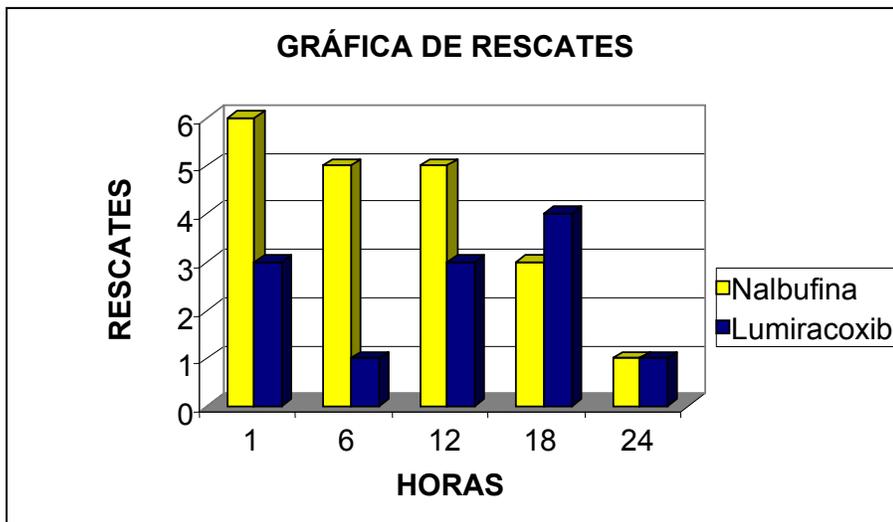
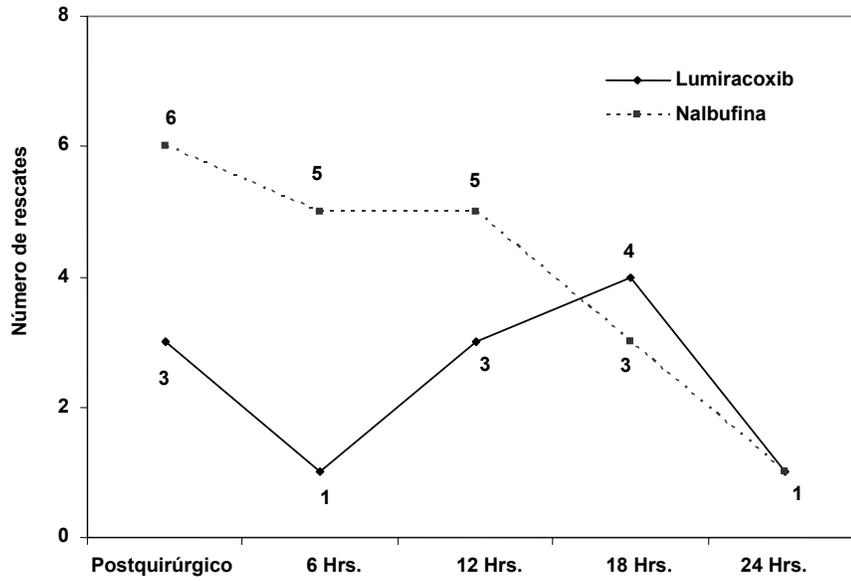
### Número de rescates administrados

No existen diferencias significativas entre los dos tratamientos ( $p > 0.05$ )

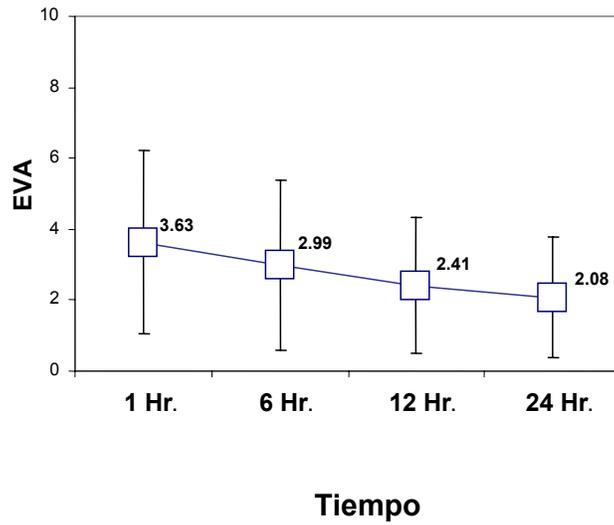


	Nalbufina		Lumiracoxib	
Uno	3	16%	3	14%
Dos	9	47%	4	19%
Ninguno	6	30%	14	70%

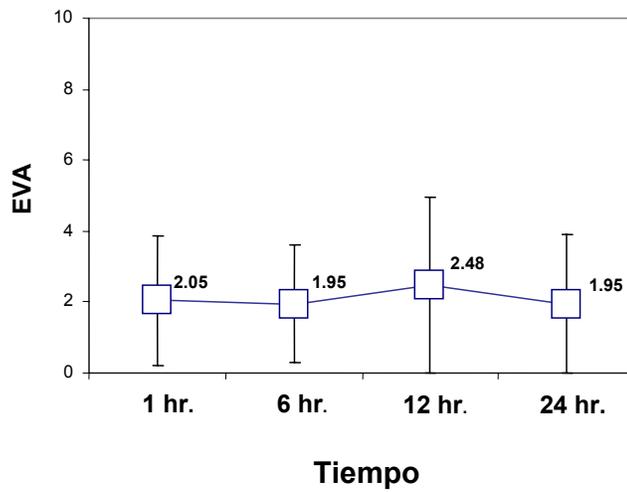
	<b>Lumiracoxib</b>	<b>Nalbufina</b>
Postquirúrgico	3	6
6 Hrs.	1	5
12 Hrs.	3	5
18 Hrs.	4	3
24 Hrs.	1	1
Total	12	20



### Escala Visual Análoga con la administración de Nalbufina



### Escala Visual Análoga con la administración de Lumiracoxib



## CAPÍTULO III. DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 3.1 DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio nos muestra que no se encontraron diferencias significativas en ambos grupos ya que se obtuvo igual analgesia, en donde se comprueba la hipótesis expuesta del Capítulo II, además, hubo homogeneidad con respecto a los grupos de edad presentando una edad promedio de  $38.4 \pm 14.7$  años para Nalbufina y  $37.5 \pm 13.2$  años para Lumiracoxib no existiendo diferencias significativas.

La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio fueron de sexo masculino en un 77.5%. Dentro de las variables hemodinámicas prequirúrgicas y postquirúrgicas que se estudiaron en los pacientes fueron: frecuencia cardíaca y tensión arterial observándose gran similitud en ambos grupos, obteniéndose para Nalbufina una TAM de  $89 \pm 12.2$  y  $86.2 \pm 9.8$  basales y postquirúrgicas respectivamente y para Lumiracoxib de  $93.5 \pm 13.1$  y  $90.6 \pm 11.8$  de la misma manera.

Dentro de las variables hemodinámicas estudiadas también fue la frecuencia cardíaca basal y postquirúrgica, en donde para el grupo de Nalbufina se obtuvo una media de  $83.84 \pm 16.77$  (CI del 95%: 75.75-91.92) y  $80.36 \pm 19.29$  (CI del 95%: 71.06-89.66) respectivamente y para el grupo de Lumiracoxib fue una FC basal de  $83 \pm 18.86$  (CI del 95%: 74.41-91.58) y  $77.76 \pm 12.82$  (CI del 95%: 71.92-83.60) postquirúrgica, en donde no se encontraron diferencias significativas.

Otra de las variables estudiadas fue la Escala Visual Análoga durante las primeras 24 horas del postquirúrgico en donde se observó que el grupo al cual se le administró nalbufina presentó mayor puntaje en la Escala Visual Análoga en comparación con el grupo de Lumiracoxib, y que conforme avanzó el tiempo se observó una descenso lineal del EVA para el grupo de Nalbufina alcanzando una igualdad a las 12 horas con respecto al otro grupo y que este grupo presentó un pico abrupto en la Escala Visual Análoga.

Otra variable fue el horario y el número de rescates que recibieron los pacientes siendo mayor en el grupo de Nalbufina con número de 13; de los cuales a 3 pacientes se le administró solo un rescate y a 9 se les administró 2 dosis de rescate principalmente en las primeras 6 horas del postquirúrgico y en el grupo de Lumiracoxib, 7 pacientes requirieron dosis de rescate entre las 12 y 18 horas de los cuales 3 pacientes requirieron 1 dosis y 4 pacientes requirieron 2 dosis, por lo cual aunque el grupo de Nalbufina presentó mayor dolor éste fue disminuyendo en forma lineal aunque fue debido a que

necesitaron los pacientes un mayor número de dosis de rescate que el otro grupo, por lo anterior el grupo de pacientes al que se le administró Nalbufina presentó más dolor, requiriendo mayor número de rescates.

### **3.2 CONCLUSIONES**

Se puede concluir que:

1. Si bien, las técnicas analgésicas tradicionales son útiles en el alivio del dolor postoperatorio leve a moderado, en ocasiones la aplicación usual de analgésicos no narcóticos o de opioides débiles es insuficiente para aliviar el dolor de estas personas y se hace necesario utilizar rutas alternas.
2. Cuando se espera que la intensidad del dolor sea moderada-severa, esta vías alternas de analgesia se deben de planear y discutir con el paciente y equipo quirúrgico en el período preoperatorio.
3. Cada una de las rutas analgésicas alternas de aplicación de opioides tienen sus peculiares ventajas y desventajas; la elección de una ruta analgésica no tradicional para aplicar analgésicos opioides debe de ser basada en los siguientes principios elementales: a) Tipo de paciente b) Intensidad esperada del dolor postoperatorio según la cirugía c) Experiencia e información del grupo médico d) Clase de hospital y e) Droga disponible.
4. Analizando detenidamente cada uno de estos enunciados es relativamente fácil elegir la mejor técnica para un paciente determinado y con ello obtener analgesia óptima con un mínimo de efectos secundarios.
5. No hay duda de que el dolor postquirúrgico es tratado de una manera muy deficiente por los responsables de su manejo y es necesario hacer ajustes en las actitudes de los médicos, enfermeras, farmacólogos, administradores y pacientes con la meta de lograr efectos significativos sobre el dolor.
6. El anestesiólogo debiera de conocer todos los aspectos relacionados al dolor agudo e interesar al cirujano y al personal de salud que laboran en el entorno de las áreas quirúrgicas a evitar las alteraciones que el dolor produce y con ello obtener un paciente sano y satisfecho.

### **3.3 RECOMENDACIONES**

Para llevar a cabo un adecuado manejo del dolor postquirúrgico, es de suma importancia conocer de primera instancia su fisiopatología para así lograr el bienestar del paciente, es muy importante aprender a identificar el grado de dolor que presentan los pacientes, así como su clasificación, para lo cual se crearon diversas escalas, dentro de las cuales, la más importante y usada pero también subjetiva es la Escala Visual Análoga, en donde los pacientes asignan un número a su dolor que va del 1 al 10, traducido desde ausencia de dolor a dolor intenso respectivamente.

Es importante tener una adecuada comunicación con los pacientes para de esta forma conocer su escala de dolor y así poder administrar el fármaco correspondiente, cuando se refiere dolor de intensidad leve a moderado se deben administrar analgésicos del tipo AINEs y para dolor moderado a severo se recomienda utilizar fármacos de acción central como los opioides.

Por lo tanto, pacientes a los que se les va realizar un procedimiento quirúrgico se deben de premedicar con un ansiolítico (opcional), así como con un analgésico tipo AINEs y por último elegir una adecuada técnica anestésica para disminuir con todo esto la respuesta inflamatoria sistémica y por consiguiente el dolor postquirúrgico.

# **ANEXOS**

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS POR PACIENTES



## HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Hermosillo, Son a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_.

Yo \_\_\_\_\_ acepto formar parte del protocolo de estudio sobre analgesia postquirúrgica en pacientes con fractura de miembro pélvico sometidos a osteosíntesis bajo anestesia regional durante las primeras 24 horas después de la cirugía.

Acepto haber comprendido en que consiste la “Escala Visual Análoga” y que seré valorado por médico anesthesiologo en el postoperatorio, y a las 6, 12, 18 y 24 horas, comprometiéndome siempre a decir la verdad, y que en caso de referir dolor de moderado a intenso se me administrará algún medicamento para contrarrestar el dolor.

---

Nombre y firma del paciente

---

Nombre y firma de testigo

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cortés J, Franco A, Álvarez J. Historia de la analgesia. *Jano* 1995; 48: 3744.
2. Cortés J, Franco A. Historia de la analgesia. En: El dolor. Un enfoque multidisciplinar. Editor: López Guerrero. Universidad de Santiago de Compostela 1996. Págs: 139-156.
3. Fernández Torres B, Márquez Espinos C, de las Mulas Béjar M. dolor y enfermedad: Evolución histórica. *Dolor* 1999, 262, *Rev. Soc. Esp del Dolor*, Vol 6, Jul-Ago 1999.
4. Miller, Ronald. *Miller Anestesia*, Sexta Edición. Vol I, Ed. Elsevier, 2005.
5. Morgan, Edgard, *Anestesiología Clínica*, Segunda Edición, Ed. Manual Moderno, 1999
6. Barash Paul G. M.D. *Anestesia clínica vol. 2*. 3er edición. Editorial McGraw-Hill interamericana 1997
7. Aldrete Antonio Aldrete. “ *Anestesiología Teórico-Práctica*”. Segunda Edición, Ed. Salvat, 2004.
8. Joranson DE, Berger JW. Regulatory issues in pain management. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2000;40(5 Suppl 1):S60-1.
9. Drugs for pain. *Med Lett Drugs Ther* 2000;42(1085):73-8.
10. Mitchell RWD, Smith G. The control of acute postoperative pain. *Br J Anaesth* 1989;63:147-158.
11. Bilbeny N. Medición del dolor en clínica. En Paeile C, Saavedra A (Eds). *El Dolor. Aspectos Básicos y Clínicos*. Santiago: Mediterráneo, 1990: 87-101.
12. Vergne P, Bertin P, Treves R. Aspirin, pain and inflammation. *Rev Med Interne* 2000;21Suppl 1.
13. Schror K, Meyer-Kirchrath J. Cyclooxygenase-2 Inhibition and Side-effects of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in the Gastrointestinal Tract. *Curr Med Chem* 2000;7(11):1121-1129.
14. McGettigan P. COX-2 inhibitors. What is their place? *Aust Fam Physician* 2000;29(9):847-52.
15. Bugeo G, Dagnino J, Muñoz H, Torregrosa S. Escala visual análoga: Comparación de seis escalas distintas. *Rev Chil Anestesia* 1989; 18: 132.
16. Le Bars M, Glowinski J, Bannwarth B. Tolerance and dependence on opioid analgesics: experimental and clinical aspects. *Therapie* 2000;55(3):343.

17. Ellis JA, Blouin R, Lockett J. Patient-controlled analgesia: optimizing the experience. *Clin Nurs Res*. 1999;8(3):283-94.
18. Oden RV. Acute postoperative pain: Incidence, severity, and etiology of inadequate treatment. *Anesthesiol Clin North Amer* 1989;7:1:16.
19. Woolf, CJ. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth* 1989;63:139-146.
20. Edwards WT, Optimizing opioid treatment of postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:Suppl 1;24-36.
21. Méndez Ramírez Ignacio, *Protocolo de investigación*, Ed Trillas, Agosto 1998, pag 11-14,25.