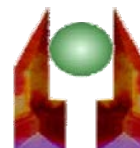




**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D**

**ABUSO DE AINEs KETOROLACO Y METAMIZOL EN EL  
CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO EN PACIENTES  
DEL  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

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

**PRESENTA**  
**DRA. IDANIA BAHENA ARROYO**

**TUTOR DE TESIS:**

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

**MÉXICO D.F.**

**AGOSTO 2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## AUTORIZACIÓN DE TESIS

---

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

---

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

---

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

## DEDICATORIA

*A Dios:*

Una vez más, gracias, por permitirme culminar esta meta en mi camino, por darme tanto, por darle salud a mi familia y por permitirme participar en esta lucha fascinante de, vivir la vida.

*A mis padres:*

Con toda la gratitud, amor y admiración que puede tener un hijo.

*A Luís:*

Gracias amor, le has dado esperanza a mi alma y un deseo ferviente de paz, alegría y amor. Eres el ángel que Dios me mando para que me cuidara algunos años.

# ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
Introducción.....	5
Resumen capitular.....	7
Justificación.....	8
Objetivo General.....	8
Objetivos Específicos.....	8
Marco Teórico.....	9
Marco Referencial.....	23
Mecanismo de Acción de los AINEs.....	24
Ciclooxigenasa; Expresión y función.....	25
Usos Clínicos.....	28
Reacciones Adversas.....	29
Farmacocinética.....	32
Inhibidores Cox2.....	33
Metamizol.....	36
Ketorolaco.....	41
Descripción de la Metodología.....	49
Planteamiento del problema.....	49
Antecedente del problema.....	49
Diseño de Estudio.....	50
Criterios de inclusión.....	50
Criterios de Exclusión.....	50
Tamaño de la muestra.....	50
Características de la Muestra.....	51
Definición de variables.....	51
Hipótesis.....	51
Análisis estadístico.....	52
Recolección de datos.....	52
Gráficas.....	53
Resultados.....	61
Discusión.....	63
Conclusiones.....	65
Anexos.....	66
Bibliografía.....	70

## INTRODUCCIÓN

El dolor su estudio y su alivio es posiblemente uno de los temas fundamentales en la anestesia actual.

Hasta hace algunos años el tratamiento del dolor postoperatorio ha sido un gran olvidado, constituye un reto para los profesionales en el ámbito quirúrgico a pesar de disponer de conocimientos suficiente sobre la fisiopatología en la transmisión e interrupción del dolor, sobre los fármacos y la tecnología necesaria para su administración. (8)

El término “control del dolor” en un sentido general se aplica a toda la anestesiología, pero en su acepción moderna se refiere al manejo del dolor fuera del quirófano. Sin duda, el abordaje más efectivo es multidisciplinario, donde el paciente es evaluado por un médico quién efectúa la valoración inicial y formula el plan de tratamiento, y donde los servicios y recursos de otros especialistas están frecuentemente disponibles. Para tratar el dolor agudo postoperatorio adecuadamente es necesario, tener conocimiento de su neurofisiología

En la actualidad el control del dolor obliga a incorporar todo lo que se conoce sobre el con el fin de optimizar el manejo del paciente que lo sufre.

Los anestesiólogos juegan un papel muy importante en el control del dolor postoperatorio, contribuyendo significativamente a la evolución científica, y teniendo gran importancia en la salud moderna, con el objetivo de tener cirugías sin dolor, con un aumento en la recuperación después de una cirugía (1,2)

El óptimo tratamiento del paciente quirúrgico incluye el control eficaz del dolor postoperatorio con el fin de evitar todos los efectos psicopatológicos y psicoemocionales adversos, disminuir el sufrimiento innecesario que comporta la agresión quirúrgica, disminuir la morbilidad postoperatoria y el coste socioeconómico que presenta.

La poca efectividad, en su tratamiento se deba probablemente por; aplicación de la metodología incorrecta de los profesionales en el tratamiento del dolor, insuficiente sensibilidad de los profesionales implicados en, el acto quirúrgico, ausencia habitual de protocolización de los procedimientos de analgesia el postoperatoria, cultura de los

pacientes, que asumen que el dolor es un síntoma normal después de una intervención quirúrgica. (15).

El dolor perioperatorio es uno de los síndromes dolorosos más frecuentes, La tendencia natural del dolor postoperatorio, es su remisión espontánea en un término de tres a cinco días después de concluida la agresión quirúrgica y que se han inducido los mecanismos fisiológicos naturales reparadores.

Clínicamente se observa una disminución progresiva de la intensidad y características del dolor, el cual varía en función del tipo, extensión de la cirugía y naturaleza de las estructuras dañadas; de estos factores depende la naturaleza del dolor: somático, neuropático, visceral o mixto, así como su periodicidad (continuo o intermitente) o incidental si se asocia a movimientos, respiración, tos, deambulación.

Estas particularidades determinan la elección de las modalidades terapéuticas, técnicas analgésicas y fármacos.

Debido a este insuficiente control del dolor postoperatorio una de las prioridades a nivel salud y sociales de los últimos años ha sido el correcto tratamiento del síntoma dolor y el grado de confort y alivio de este dolor se considera buen indicador de la eficiencia y calidad intrínseca de la atención hacia la salud de un hospital e incluso de un país.

La siguiente investigación va dirigida identificar la mala aplicación en el uso y abuso de los AINES en el control del dolor postoperatorio en la Unidad Terapéutica Central en el Hospital General de México, donde se realizaron 100 encuestas a pacientes postoperados cirugía programada valorados con EVA (Escala Visual Análoga) a su ingreso en Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA).

Los objetivos es identificar la mala combinación de los AINEs exacerbando los efectos tóxicos principalmente a nivel gastrointestinal , ya que la analgesia postoperatoria se encuentra indicada por el servicio de Cirugía siendo ésta no adecuada ya que se encontró frecuentemente la asociación de Analgésicos No Esteroides (AINEs) con lo cual sólo se potencia el sinergismo de los efectos colaterales siendo esto por la falta de conocimientos acerca de la farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos empleados.

## RESUMEN CAPITULAR

**Objetivo.** Comparar la efectividad de la monoterapia versus la combinación de más de dos AINEs en el control del dolor postoperatorio.

**Diseño.** El presente estudio es de carácter prospectivo, observacional transversal no experimental.

**Metodología.** Se realizaron en 100 pacientes postoperados en la Unidad de terapia quirúrgica del Hospital General de México.

**Resultados:** Los paciente fueron 52% del sexo femenino y 48% del sexo masculino, con una edad promedio de 43 años, el grupo de edad sometido con más frecuencia a cirugía fue el de 30 a 39 años en un 25%. En la analgesia indicada por el equipo quirúrgico usaron combinación de dos a tres AINEs, observamos un aumento del dolor moderado en 28% y severo en 12 %, en la analgesia administrada por el equipo de anestesiólogos hubo disminución en dolor moderado en 20% y severo en 0%.

La combinación más utilizada de AINEs fue de Metamizol y ketorolaco en 50% de los pacientes.

**Conclusiones:** Tanto el ketorolaco como el Metamizol son efectivos en el control del dolor postoperatorio, pero la combinación de dos o tres AINEs aumenta los efectos tóxicos, provocando mínima, eficacia analgesia. El alivio del dolor es rol primario del Anestesiólogo y es este el mejor preparado para proporcionar analgesia efectiva, aplicando la combinación de técnicas farmacológicas y/o intervencionistas en una Unidad de dolor Agudo.



## **JUSTIFICACIÓN**

El abuso de los AINEs principalmente metamizol y ketorolaco dado en un solo paciente ha sido poco estudiado.

Kassian y cols. En un artículo de revisión (2004) Menciona el no combinar los analgésicos no esteroideos por producir efectos colaterales más significativos y mínima eficacia analgésica.

Como tal no se ha abordado el tema del abuso de AINES como metamizol y ketorolaco en la analgesia postoperatoria, de aquí surge la inquietud, de estudiar los efectos y complicaciones, de su abuso.

## **OBJETIVO GENERAL**

Comparar la efectividad de la monoterapia versus la combinación de más de dos AINEs en el control del dolor postoperatorio.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Identificar cual es la prevalencia del uso de la monoterapia y la combinación de dos o más AINEs en el control del dolor postoperatorio.
2. Evaluar la calidad analgésica del uso de un solo AINEs
3. Evaluar la calidad analgésica de la combinación de dos AINEs
4. Evaluar la calidad analgésica de la combinación de tres AINEs

# **I CAPITULO:**

## **MARCO TEÓRICO**

### **1.1. Antecedentes históricos**

El dolor y enfermedad han sido un binomio lacerante que ha acompañado al hombre a lo largo de toda su historia. Anestesia y analgesia son ciencias tan antiguas como la propia humanidad. Etimológicamente “*pain*”, en inglés, deriva de “*poena*” en latín, que significa “castigo” y “paciente” deriva del latín “*patior*”: el que aguanta o soporta sufrimiento o dolor.

Hipócrates, gran físico griego, planteaba el dolor como una alteración del equilibrio normal del organismo, que yacía en el corazón. Para combatirlo hacía uso de la “*spongia somnifera*” (esponja soporífera), una esponja de mar impregnada con una preparación de opio, beleño (actualmente llamada escopolamina) y mandrágora. Hipócrates decía que, una vez reconocida la lesión, el cirujano debía “*preparar adecuadamente el campo, colocarse en un lugar bien iluminado, tener las uñas cortas y ser hábil en el manejo de los dedos, sobre todo el índice y el pulgar*”. Esta “*técnica anestésica inhalatoria*” se utilizó durante muchos siglos cayendo en desuso a mediados del siglo XVI.

El mismo Hipócrates describe el uso de la corteza del sauce blanco, precursor del ácido acetilsalicílico, y lo recomendaba para aliviar dolencias de parto.

Aristóteles fue el primero en plantear el dolor como una alteración del calor vital del corazón, a su vez determinado por el cerebro, de este razonamiento se encaminaba a entender el sistema nervioso central (SNC), siendo el corazón motor y origen de dolor.

*Herófilo* y *Erasístrato*, entre 315 y 280 a.C., defendían la postura aristotélica del dolor señalando al cerebro como órgano vital. Esta teoría se mantendría viva durante casi 23 siglos.

Galeno (130-200 d.C.), nacido en Pergamum, empezó a estudiar medicina a los 16 años. Su contribución al entendimiento del dolor y descripción del sistema nervioso relacionándolo directamente con el cerebro ha sido extremadamente avanzada para su época. Negaba la idea de un alma inmortal causante de dolor, con lo que fue considerado anticristiano e ignorado su doctrina. Definía el dolor como una sensación originada en el cerebro y utilizaba hojas de plantas como apósitos para úlceras y heridas abiertas.

Ya en la época del renacimiento *Leonardo da Vinci* hace una descripción anatómica de los nervios en el cuerpo humano y los relaciona directamente con el dolor, confirmando así la teoría galénica sobre el cerebro como motor central del dolor. Consideró el tercer ventrículo como estructura receptora de las sensaciones y la médula como conductora de estímulos.

John Bonica, nacido el 16 de febrero de 1917, en Filicudi, pequeña isla de la costa Siciliana, emigra a los 11 años a la ciudad de Nueva York, siendo Jefe del Departamento de Anestesiología en el Madigan Hospital a los 27 años de edad. Debido a los problemas derivados de los heridos en la Guerra, implementa la primera unidad dedicada al tratamiento del dolor en el Madigan Army Hospital en Tacoma, Washington.

En 1953 publica un libro de 1.500 páginas exclusivamente sobre tratamiento del dolor "*The Management of Pain*", permaneciendo hoy en día como referencia a nivel mundial. El impulso del Dr. Bonica ha sido fundamental para el siglo XXI, pues hasta 1960 no existían especialistas en dolor. Cabe resaltar al Dr. Bonica, como punto de inflexión en la era moderna del dolor.

En 1953, John J. Bonica impulsa las *Unidades de Dolor* y es en 1960, al ser nombrado Jefe del Servicio de Anestesiología de la Universidad de Washington en Seattle, cuando crea la primera clínica multidisciplinaria del dolor (psiquiatra, cirujano ortopédico y un neurocirujano), que ha servido de modelo para multitud de clínicas en todo el mundo.

Melzack y Wall publican la teoría del *gate control* en 1965. Se reconoció el sistema nervioso como modulador de la información sensorial tanto en las sinapsis primarias como en el cerebro. Describieron las vías nerviosas del dolor y establecieron la existencia del sistema nervioso central y periférico.

El siglo XX fue testigo de numerosos avances en la búsqueda de alivio para el dolor, en la primera década se descubrió la morfina, en 1884 se puso en práctica la anestesia local y la aspirina vino al mundo 15 años después. (10).

## **1.2. Definición**

En un intento por conceptualizar el dolor la Asociación Internacional para el estudio del dolor (IASP) fundada en 1973 le otorgo una definición:

Experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o no con daño tisular presente o potencial o descrito en términos de tal daño.

## **1.3. Clasificación**

### **Dolor agudo**

Se define como aquel que es causado por estímulos nocivos debido a lesiones, enfermedad o función anormal de músculos o vísceras. Este tipo de dolor se relaciona de modo típico con estrés neuroendocrino proporcional a la intensidad. Sus formas más usuales incluyen dolor postraumático, obstétrico o postoperatorio, así como el secundario a enfermedades médicas agudas como infarto del miocardio, pancreatitis y cálculos renales.

Hay tres tipos de dolor:

- 1) Superficial
- 2) Somático profundo
- 3) Visceral.

**1. Superficial:** Este tipo de dolor agudo es debido a impulsos nociceptivos que nacen de piel, tejidos subcutáneos y mucosas. De modo característico, es bien localizado y se describe como punzante, agudo, pulsante o sensación de quemadura (2).

**2. Somático profundo:** El dolor somático profundo nace de tendones, músculos, articulaciones o huesos. En general es sordo o como una sensación de dolorimiento y no está bien localizado (2).

**3. Visceral:** Es debida a enfermedad o función anormal de un órgano interno o su cubierta (por ejemplo, pleura parietal, pericardio o peritoneo). El dolor visceral bien localizado es sordo, difuso y en general en la línea media. Con frecuencia se relaciona con actividad anormal simpática o parasimpática, y se acompaña de náuseas, vómito, sudoración, y cambios en presión arterial y frecuencia cardíaca (2).

### **Dolor crónico**

El dolor crónico se define como aquel que persiste más allá 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 se debe a estímulos nociceptivos periféricos, o disfunción central o periférica del sistema nervioso central. Las formas más usuales de dolor crónico incluyen las secundarias a alteraciones músculo-esqueléticas, trastornos crónicos viscerales, lesiones de nervios periféricos, raíces nerviosas o raíces posteriores ganglionares, lesiones del sistema nervioso central, lesiones de la médula espinal y neoplasias que invaden el sistema nervioso central (1,3)

Podría decirse que mientras el dolor agudo es un síntoma de una enfermedad, el dolor crónico constituye una enfermedad por sí mismo. (2)

## 1.4. FISIOLÓGÍA

### 1.4.1. Vías del dolor

El dolor se conduce a lo largo de tres vías neuronales que transmiten estímulos de la periferia a la corteza cerebral. Las neuronas aferentes primarias se localizan en las raíces ganglionares posteriores, que se encuentran en el agujero vertebral de cada nivel medular. Cada neurona tiene un axón único que se bifurca, enviando un extremo al tejido periférico que inerva y el otro al cuerno posterior de la médula.

En el cuerno posterior, la neurona aferente primaria hace sinapsis con una segunda neurona cuyos axones cruzan la línea media y ascienden por el haz espinotalámico contralateral hasta llegar al tálamo. La segunda neurona hace sinapsis en los núcleos del tálamo con una tercera neurona, que a su vez envía axones a través de la cápsula interna y la corona radiada a la circunvolución poscentral de la corteza cerebral.

## 1.5. FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

Los receptores que transmiten estímulos dolorosos se conocen como nociceptores. Se caracterizan por un umbral alto para la activación y codifican la intensidad de la estimulación, al aumentar la frecuencia de descarga de una manera graduada. La mayor parte de los nociceptores corresponden a terminaciones nerviosas libres que detectan calor, daño tisular, mecánico y químico.

Se describen varios tipos:

- 1) Mecanociceptores que responden al pellizco o piquete de alfiler
- 2) Nociceptores silenciosos que sólo responden a la presencia de inflamación
- 3) Nociceptores polimodales mecanotérmicos, son los más numerosos y responden a presión excesiva, extremos térmicos ( $>42^{\circ}\text{C}$  y menos de  $18^{\circ}\text{C}$ ) y halógenos.

Éstos incluyen bradicininas, histamina, serotonina,  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$ , algunas prostaglandinas y ATP

(2, 3,4).

### **1.5.1. Mediadores químicos del dolor**

Varios neuropéptidos y aminoácidos funcionan como neurotransmisores de las neuronas aferentes en relación con el dolor. La mayor parte, si no todas las neuronas, contiene más de un neurotransmisor que es liberado de modo simultáneo.

Los más importantes de estos péptidos son la sustancia P (sP) y el péptido con relación genética con la calcitonina (GCRP) (1).

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 cuerno posterior y que facilita la transmisión en las vías del dolor a través de la activación del receptor NK-1. En la periferia, las neuronas de la 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, libera histamina de los gránulos 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 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 (1).

### **1.5.2. Modulación del dolor**

La modulación del dolor se realiza a nivel periférico en los nociceptores, en la médula o las estructuras supraespinales (3).

### **1.5.3. Hiperalgia primaria**

La sensibilización de los nociceptores resulta en disminución del umbral, aumento en la frecuencia de la respuesta a una misma intensidad del estímulo, disminución en la latencia de la respuesta y disparo espontáneo aun después de la suspensión del estímulo.

Tal sensibilización ocurre sobre todo por lesión o aplicación de calor. La hiperalgesia primaria es mediada por la liberación de halógenos en los tejidos lesionados.

La histamina es liberada por células cebadas y plaquetas. La bradicinina se libera de los tejidos al activarse el factor XII y activa las terminaciones nerviosas libres mediante receptores específicos (B1 y B2) (1,4).

Las prostaglandinas se producen por daño tisular debido a la acción de la fosfolipasa A2, sobre los fosfolípidos liberados de la membrana celular, para formar ácido araquidónico. En seguida, la vía de la ciclooxigenasa convierte el ácido araquidónico en endoperóxidos, que a su vez se transforman en prostaciclina y prostaglandina E2 (PGE2).

La PGE2 activa directamente las terminaciones nerviosas libres, mientras la prostaciclina potencia el edema producido por la bradicinina.

La vía de la lipooxigenasa convierte el ácido araquidónico en compuestos hidroperóxidos, los cuales se convierten de modo subsecuente en leucotrienos. Los fármacos como el ácido acetilsalicílico (ASA o aspirina), acetaminofén y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) producen analgesia porque inhiben la ciclooxigenasa. El efecto analgésico de los corticoides tal vez es el resultado de la inhibición en la producción de prostaglandinas mediante el bloqueo de la activación de la fosfolipasa A2 (1, 2,3).

#### **1.5.4. Hiperalgesia secundaria**

La inflamación neurógena también llamada hiperalgesia secundaria, juega también un papel importante en la sensibilización periférica por lesión. Se manifiesta por la “respuesta triple” de enrojecimiento alrededor del sitio de la lesión (rubor), edema tisular local y sensibilización al estímulo doloroso. La hiperalgesia secundaria se debe a una liberación antidrómica de sP en axones colaterales de neuronas aferentes primarias. La sustancia P libera histamina y 5-HT, produce vasodilatación, causa edema tisular e induce la formación de leucotrienos (6).



## 1.6. MECANISMO DEL DOLOR

El primer efecto de un traumatismo sobre la zona cutánea lesionada es la liberación de sustancias pro-inflamatorias, las prostaglandinas. Por otra parte, las células inflamatorias, como los mastocitos, macrófagos y polimorfonucleares, liberan citoquinas que sensibilizan los nociceptores y refuerzan la despolarización de las fibras C. Es lo que se conoce como sensibilización periférica (3).

El proceso inflamatorio resultante se caracteriza por vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y la hiperalgesia, un estado funcional alterado del sistema nervioso en el cual la sensibilización de los nociceptores disminuye el umbral del dolor.

Estos procesos de sensibilización son asociados con cambios en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal (3).

La hiperalgesia primaria y secundaria ocurren, donde la primaria se refiere a la sensibilización dentro del área injuriada, mientras que la secundaria se refiere a la sensibilización del tejido adyacente injuriado (8).

El mensaje doloroso es transmitido centralmente por las fibras aferentes amielínicas C y las mielínicas A-delta que terminan en neuronas localizadas en la lámina I, II (sustancia gelatinosa) de Rexend, y cuerno dorsal de la médula espinal (7).

En la región pre-sináptica algunos neuromedidores contribuyen a la despolarización de las neuronas de la médula espinal y transmisión de la información, permitiendo la integración del dolor a nivel central, fenómeno conocido como sensibilización central.

El impulso doloroso continúa hasta los centros superiores, a través de dos tipos de tractos, uno de conducción conocido como haz espinotalámico lateral, responsable del epicrítico y discriminativo que llega al núcleo ventroposterolateral del tálamo, alcanzando desde aquí la corteza cerebral; y el otro es reticular con múltiples sinapsis en la protuberancia, el sistema reticular, el tallo y los núcleos mediales talámicos, desde donde alcanza la corteza cerebral (9)

## **1.7. SISTEMAS DE MODULACIÓN**

### **1.7.1 Sistema opioide**

Como ya hemos señalado, el sistema opioide desempeña un papel central en el control de la sensación dolorosa. En el gen MOR (receptor opioide mu) se han descrito cinco polimorfismos diferentes, el más estudiado es una sustitución A/G en la posición 118 que codifica un receptor tres veces más activo (22). En los genes KOR (receptor opioide kappa) y DOR (receptor opioide delta) también se han descrito variaciones en la secuencia que pueden ser empleadas en estudios de asociación (22).

El estudio de las variaciones alélicas en estos genes, así como las del gen ORL y sus ligandos endógenos ( $\beta$ -endorfina, encefalinas, dinorfina, orfanina etc.) permitirá definir posibles variantes poblacionales que se asocien con diferentes respuestas al estímulo doloroso.

### **1.7.2. Sistema catecolaminérgico**

Se conocen cinco receptores de dopamina diferentes DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 y DRD5. El estudio de un polimorfismo de la región no codificante del gen DRD2 (23), ha mostrado que el alelo DRD2-A1, aunque no produce modificaciones en la proteína, se asocia con una menor disponibilidad de los receptores de dopamina mientras que el alelo DRD2-A2 se asocia con niveles normales de receptores de dopamina (24). Se han encontrado asociaciones entre este polimorfismo y el desarrollo de migraña (25). Sin embargo, estudios realizados con los genes que codifican DRD1, DRD3 y DRD5 no han revelado ninguna asociación significativa con la susceptibilidad a padecer migraña (26).

La dopamina liberada en las sinapsis es recaptada por una proteína denominada DAT (27) que es codificada por el gen SLC6A3. El alelo SCL6A3-9 está relacionado con una mayor producción endógena de dopamina (28) mientras que el alelo SCL6A3-10 se ha relacionado con menores niveles de dopamina en las sinapsis (29).

Este gen, junto con otros genes implicados en el metabolismo de las catecolaminas como la monoaminoxidasa (MAO-A y MAO-B), la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y la dopamina  $\beta$ -hidroxilasa (DBH) podrían estar asociados con diferencias en la percepción de la sensación dolorosa. En este sentido, recientemente se ha estudiado un polimorfismo localizado en la posición 158 del gen COMT, que supone una diferencia de actividad del enzima de 3-4 veces menor de lo normal, y se ha encontrado una asociación entre este polimorfismo y los niveles de receptores OPRM (30) así como con la susceptibilidad a padecer migrañas (31).

### **1.7.3. Sistema serotoninérgico**

Existen varios subtipos de receptores, presinápticos y postsinápticos, que interactúan con la serotonina mientras que sólo una proteína, el transportador de la serotonina (5-HTT), es responsable de la recaptación del neurotransmisor y determina la magnitud y duración de las respuestas serotoninérgicas (32).

El análisis de la región promotora del gen que codifica el transportador de la serotonina permitió describir un polimorfismo que da lugar a un alelo largo (L) y otro corto (S). El alelo S codifica para una proteína 5-HTTLPR que es dos veces menos activa.

En un estudio reciente se ha encontrado asociación entre este polimorfismo del 5-HTTLPR y la susceptibilidad a desarrollar migraña (33). El estudio de las variaciones alélicas en estos genes podría aportar nueva información sobre su posible implicación en la variabilidad de la respuesta al estímulo doloroso.

#### **1.7.4. Sistema aminoacidérgico**

El ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitor del SNC. Actúa a nivel postsináptico sobre los receptores GABAA, GABAB $\zeta$  y GABAC y la inhibición del estímulo nervioso es posible gracias a los transportadores GABA que se encargan de recaptar, desde las terminales presinápticas, al neurotransmisor (34).

Teniendo en cuenta que la rapidez de la propagación del impulso nervioso es fundamental en estos procesos de transmisión sináptica, el transportador GABA es el principal regulador de la duración e intensidad de la acción GABA-érgica (35). Se han descrito cuatro transportadores GABA (GAT1, GAT2, GAT3 y GAT4) y, en estudios con animales, se les ha relacionado con el desarrollo de hiperalgesia (36). Se ha observado que las alteraciones de los receptores GABAA y GABAB afectan a la sensibilidad al dolor (37,38). El receptor GABAB presenta varios polimorfismos, uno de ellos localizado en el axón 7 que afecta a la unión del receptor con el ligando y por lo tanto a la transmisión del impulso nervioso (39). Sin embargo, hasta el momento no se han realizado estudios de asociación en pacientes con dolor.

#### **1.7.5 Sintasa de óxido nítrico**

El óxido nítrico (NO) es uno de los neurotransmisores más abundantes en los procesos de regulación del estímulo nociceptivo (42,43). La estimulación de las neuronas nociceptivas aferentes produce la activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y desencadena la producción de NO a nivel de la médula espinal (44).

La enzima encargada de sintetizar el NO es la óxido nítrico sintasa (NOS) de la que se han descrito tres isoformas distintas (nNOS, eNOS e iNOS). Algunos estudios animales han demostrado que el tratamiento con inhibidores selectivos de la NOS producen analgesia en modelos de dolor neuropático e inflamatorio (45,46). Los genes que codifican estas enzimas presentan variantes alélicas, pero hasta el momento no se han realizado estudios de asociación en poblaciones con diferente sensibilidad al dolor.

Estudios realizados en los últimos 50 años han confirmado la observación de que existen grandes diferencias individuales en la sensibilidad y tolerancia a la sensación dolorosa, así como en la respuesta, tolerancia y efectos secundarios de los fármacos analgésicos.

Hoy sabemos que estas variaciones fenotípicas son el reflejo de diferencias a nivel genético.

Los gemelos uni y bivitelinos representan un grupo de población muy empleado en estudios de asociación genotipo-fenotipo. En 1997, MacGregor y cols. (7) analizaron la modificación en la percepción del dolor observando una ligera diferencia en las respuestas entre dos grupos de gemelos, lo que sugería que factores genéticos podrían estar implicados en las diferencias a la sensibilidad al dolor. No obstante, estos resultados no han sido confirmados en estudios posteriores (8).

La caracterización de genes asociados con procesos funcionales o patológicos se lleva a cabo habitualmente mediante dos aproximaciones complementarias:

a) estudios de ligamiento, en los que se analizan los patrones de herencia de cada uno de los genes candidatos. Para poder realizar este tipo de estudios se requiere un fenotipo muy definido y la existencia de familias con muchos integrantes, motivo por el que la mayoría de los estudios de ligamiento relacionados con el dolor se han realizado en síndromes con componente doloroso y sobre todo en pacientes con migraña.

b) estudios de asociación, en los que se comparan las frecuencias alélicas de los genes candidatos en poblaciones con diferentes fenotipos. Estos estudios son posibles debido a la gran variabilidad del genoma humano, como pone de manifiesto el elevado número de variaciones de un nucleótido (SNP) que se han descrito en los últimos años.

Estas variaciones pueden localizarse tanto en regiones no codificantes como codificantes; en el primer caso permiten asociar regiones genómicas con determinados fenotipos y, a partir de esta observación inicial, definir posibles genes candidatos con los que realizar estudios de ligamiento.

En el caso de las variaciones en zonas codificantes muchas son silenciosas y no modifican la secuencia de aminoácidos de la proteína pero en otros casos se modifica cuantitativa o cualitativamente la proteína codificada por el gen, lo que permite en una etapa posterior realizar estudios funcionales que confirmen el papel de la proteína en el proceso.

## **1.8. EVALUACIÓN DEL DOLOR**

La cuantificación confiable del dolor ayuda a determinar la terapéutica y evaluar la eficacia del tratamiento.

Medir “es el proceso de asignar números a las propiedades específicas de acontecimientos, procesos, objetos o personas” (51).

La búsqueda de métodos que permitan determinar con la mayor exactitud el grado de dolor experimentado por los pacientes, constituye uno de los objetivos prioritarios de la algología, el dolor es sobre todo un estado emocional y no solamente una sensación primaria, como la visión o la audición, conlleva una serie de consecuencias que justifican lo difícil que resulta determinar con precisión el grado del mismo. La medición del dolor es una de las tareas más difíciles con las que se encuentra tanto el clínico como el investigador.

Existen escalas validadas tales como:

- Verbal de 5 puntos (nulo, leve, moderado, fuerte, muy fuerte (EVERA)).
- Verbal numérica análoga del 0 al 10.
- Visual análoga del 0 al 10 (EVA).
- Cuestionario de Dolor McGill.

### **1.8.1. ESCALA VISUAL ANÁLOGA**

Consta de una línea horizontal de 10 cm., marcada con “sin dolor” en un extremo y “el peor dolor imaginable” en el otro. Al paciente se le pide que marque sobre esta línea donde se encuentra la intensidad de su dolor.

\_\_\_\_\_

Sin dolor el peor dolor

imaginable

La distancia de “sin dolor” a la marca numérica del paciente cuantifica el dolor. El EVA es un método simple, eficiente y muy poco intrusivo, que se correlaciona bien con otros métodos confiables (52).

Tomando en cuenta la escala visual análoga y la escala verbal análoga, se proponen las siguientes alternativas:

- Dolor leve (EVA 1 a 3): el dolor con características de baja intensidad
- Dolor moderado (EVA 4 a 7): el dolor con características de intensidad media
- Dolor severo (EVA 8 a 10): el dolor más fuerte e intenso.

### **1.8.2 CUESTIONARIO DR. MCGILL**

El cuestionario del Dolor de McGill es una lista de palabras que describe síntomas, este cuestionario intenta definir al dolor en tres dimensiones principales:

- 1) Sensitivo-discriminativo (vías nociceptivas)
- 2) Motivacional-afectivo (estructuras reticular y límbica)
- 3) Evaluación cognoscitiva (corteza cerebral).

Contiene 20 grupos de palabras descriptivas que a su vez están integrados en cuatro grandes grupos: 1) 10 sensitivas, 2) afectivas, 3) una evaluativa y 4) cuatro diversas.

El paciente selecciona los grupos que se aplican a su dolor y circula las palabras de cada grupo que mejor describen el dolor.

Las palabras de cada clase tienen un valor dependiendo de la intensidad del dolor. Así, se construye un índice del grado de dolor derivado de las palabras escogidas y la puntuación también puede analizarse en cada dimensión (sensitiva, afectiva, evaluativa y diversas). El MPQ es confiable y puede realizarse en 5 a 15 minutos.

## 1.9. MARCO REFERENCIAL

La historia de los analgésicos con mayor o menor actividad antipirética es la historia del médico tratando de aliviar el dolor humano.

Desde los tiempos de Galeno (siglo XI de nuestra era) hasta Edward Stone en 1763, se han empleado empíricamente cocimientos o polvos de hojas de sauce en el tratamiento de algunos dolores intermitentes y de la fiebre.

Se tuvo que llegar a 1827, en plena época de los alcaloides, y a Leroux, para extraer del sauce un principio activo: la salicina. Un paso mas, y en 1838 Piria descubre el ácido salicílico, y en 1858 Klobe y Lautmann sintetizan el salicilato sódico

En 1876 McLegan sintetiza la salicilina. Este mismo año Stricker y Reiss, y en 1877 German de See, demuestran la acción terapéutica del salicilato sódico en el dolor y la inflamación de la fiebre reumática. Veinte años más tarde Félix Hoffmann, químico de la Bayer, tiene un hermano con artritis reumatoidea que no tolera el salicilato, y a la búsqueda de nuevos derivados sintéticos obtiene el ácido acetilsalicílico, al que, según parece, su director Dreser, en honor del obispo de Nápoles San Asprinus, patrono de los dolores de cabeza, bautiza como aspirina. Este fármaco, que goza de una gran popularidad, se fabrica en cantidades que hoy en día superan las cien mil toneladas/año, con un consumo por habitante de unos cien comprimidos anuales en los países desarrollados.

En relación con el mecanismo de acción de los antiinflamatorios no opioides, hay oscuridad hasta la década de los setenta, cuando Vane y cols. Ofrecen una explicación de la actividad analgésica y antiinflamatoria de estos fármacos por la interferencia con la biosíntesis de prostaglandinas, a través de la inhibición de la ciclooxygenasa, enzima responsable de dicha biosíntesis a partir del ácido araquidónico



### **1.9.1 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AINES**

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) juegan un papel muy importante en la práctica médica, con el fin de aliviar el dolor y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El concepto de manejo de dolor ha evolucionado a través de décadas, donde cada esfuerzo se dirige a lograr un mayor alivio del dolor y un mejor perfil de seguridad. En este proceso, los AINEs tradicionales emergieron como una clase de drogas a los analgésicos opioides debido a su perfil de seguridad en el manejo del dolor leve a moderado. La ventaja adicional de su actividad antiinflamatoria le dieron un papel en el manejo de condiciones inflamatorias.

Sin embargo la toxicidad gastrointestinal fue la principal desventaja de los AINEs tradicionales.

La comprensión clara de la cascada de la inflamación y la identificación de mediadores y las enzimas relacionadas en este proceso, llevaron a un mejor entendimiento del dolor.

La crucial identificación de dos isoformas de la COX y su rol en varios mecanismos fisiopatológicos, permitieron la clasificación de los AINEs y el desarrollo de nuevos agentes con actividad selectiva.

El paracetamol y los AINEs son utilizados en el manejo del dolor agudo, crónico, resultado de una variedad de enfermedades, incluyendo artritis, trauma, cirugía y cáncer.

Todos los AINEs, incluyendo la subclase de inhibidores de COX-2, son antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos son fármacos de diferente estructura química y que comparten acciones similares.

La mayoría son ácidos orgánicos que se acumulan en el sitio de la inflamación bloqueando la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos por inhibición de la enzima ciclooxigenasa.

Hace más de 30 años varias isoformas de Cox fueron descritas, en 1990 la segunda isoforma COX-2 fue aislada. La isoforma COX-1 constitutiva se encuentra a nivel, plaquetario, tracto gastrointestinal, a nivel renal, y en diferentes tejidos tisulares.

La COX-2 , se encuentra predominantemente a nivel renal, y sistema nervioso central, y es inducida a nivel periférico por el estímulo noxico que causa dolor e inflamación.

### **1.9.2. CICLOOXIGENASA EXPRESIÓN Y FUNCIÓN**

El gen de la COX fue aislada y clonada por tres diferentes investigadores en 1988 y 2 isoformas de COX han sido identificadas COX-1, COX-2.

Las cuales juegan un rol esencial en la homeostasis tal, como agregación plaquetaria, protección gástrica, y función renal. En contraste la COX-2 es expresada predominantemente en células inflamatorias.

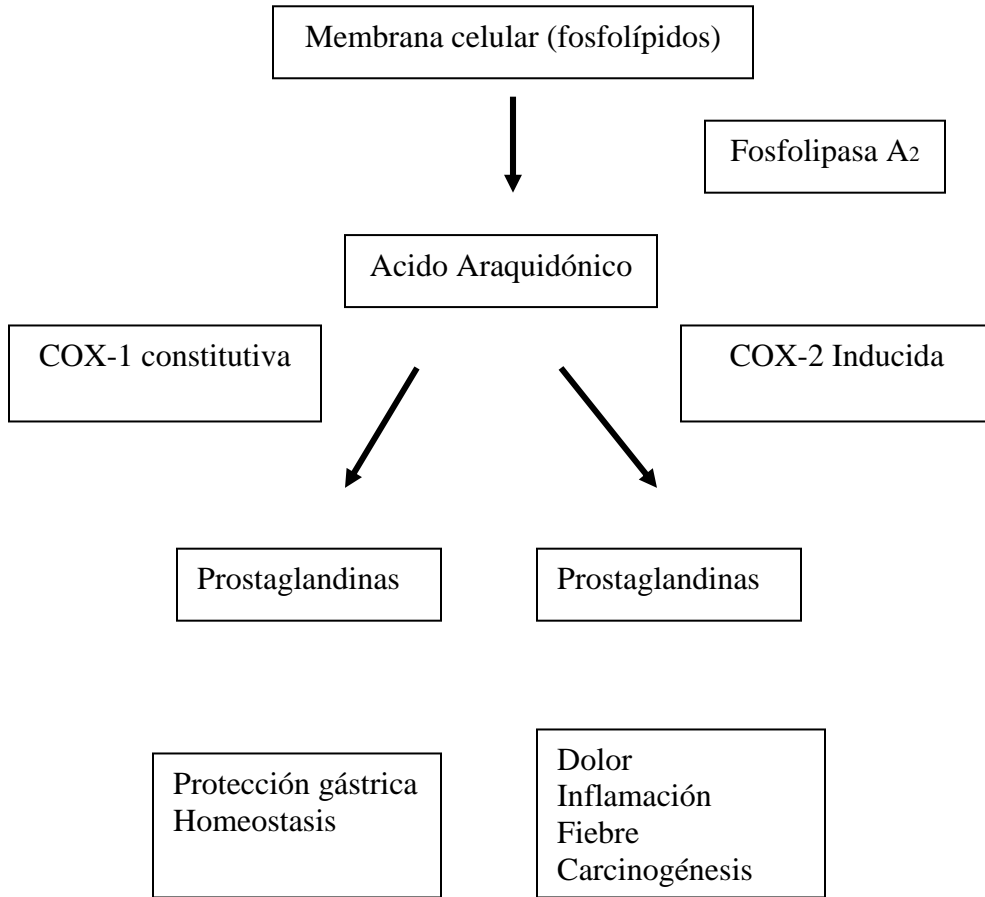
COX-1 y COX-2 son expresadas a nivel del asta dorsal, sustancia gris. Se ha descrito la existencia de una tercera isoforma COX-3 como sitio de acción del paracetamol.

Cuando se presenta la lesión y estímulo noxico existe destrucción celular y ruptura de membranas liberándose fosfolípidos, lisosomas y la consecuente aparición de múltiples mediadores histamina, bradiquinina y ac. Araquidónico.

Este último, por acción de ciclooxigenasa genera prostaglandinas y tromboxanos que sin ser los únicos, constituyen importantes mediadores de la inflamación.

Además, por la vía de Lipoxigenasa (5- lipoxigenasa) producen leucotrienos, con efecto quimiotáctico sobre eosinófilos, neutrófilos y macrófagos. Favorecen también la broncoconstricción y trastornos de permeabilidad capilar.

## CASCADA INFLAMATORIA



El efecto analgésico producido por prostaglandinas ocurre tanto a nivel periférico (nociceptores), como a nivel central describiéndose un efecto de hiperalgesia por "sensibilización central"(3,4).

La acción más buscada de los AINES es como analgésico y antiinflamatorio, existiendo otros que se mencionarán posteriormente. Bastan bajas dosis para lograr analgesia, teniendo su mayor indicación en dolor leve ha moderado predominantemente de tipo inflamatorio y con poco efecto en dolor originado en vísceras huecas.

Su máximo efecto analgésico es menor que el de los opiáceos, pero con menos efectos adversos. No son adictivos, sedantes ni tampoco producen depresión respiratoria.

**Su respuesta analgésica es individual y por lo tanto no es comparable de un paciente a otro.**

En dosis mayores los AINES son antiinflamatorios de gran utilidad en enfermedades reumatológicas, pero no evitan la progresión de éstas. Su uso local se emplea en enfermedades inflamatorias intestinales.

A nivel hipotalámico presentan un efecto sobre citoquinas actuando como antipirético.

El Acido Acetilsalicílico (Aspirina), actúa a nivel de la COX-1 y COX-2 inhibiendo la actividad de la ciclooxigenasa de manera irreversible, esto es muy importante por que los efectos de la aspirina duraran hasta que se haya regenera el tejido o célula donde se inhibe la ciclooxigenasa.

Un lugar especial ocupa el Acido Acetilsalicílico (Aspirina), tanto por su antigüedad, difusión en la población general y automedicación. Es un antiagregante plaquetario irreversible, en dosis tan bajas como 40 mg. debiéndose esperar la lisis de éstas entre ocho a once días, para que su efecto termine. Ampliamente difundido es su uso en infarto al miocardio, accidente vascular encefálico, trombosis venosa profunda. También se describe su empleo en dismenorrea, preeclampsia del embarazo y cierre de ductus persistente (5). Además se ha planteado en la prevención de cáncer de colon.

### **1.9.3. USOS CLÍNICOS**

Todo los AINEs incluyendo los inhibidores selectivos de COX-2 son antipiréticos, analgésicos, y antiinflamatorios, con excepción del paracetamol el cuál es analgésico y antipirético pero no antiinflamatorio.

#### **Analgésicos**

Son empleado para alivio del dolor de leve a moderado, tienen la ventaja de no tener los efectos indeseables de los opioides como Depresión respiratoria, dependencia física. El dolor crónico de tipo somático es aliviado por los AINEs.

#### **Antipiréticos**

Los AINEs disminuyen la fiebre en varias situaciones pero no interfieren en el ritmo circadiano de la temperatura, como respuesta al ejercicio o a la temperatura ambiente. No está indicada la administración de aspirina u otros salicilatos en niños menores de 12 años con fiebre de origen viral por la asociación de síndrome de Reye.

#### **Antiinflamatorios**

Son muy útiles en el tratamiento de los trastornos músculo esqueléticos tales como artritis reumatoide y osteoartritis. En general lo AINEs proveen de alivio sintomático por la inflamación asociada a la enfermedad.

#### **Acción uricosúrica**

La acción uricosúrica es consecuencia de la inhibición del transporte de ácido úrico desde la luz del túbulo renal al espacio intersticial. Se trata de un proceso de competencia en el transporte de ácidos orgánicos que sólo es apreciable con algunos AINES (por ejemplo, dosis elevadas de salicilato, fenilbutazona, sulfpirazona, diclofenaco)

Esto no limita la utilidad de otros AINE en el tratamiento del ataque agudo de gota, en el cual, a dosis altas, son útiles en virtud de su acción analgésica y antiinflamatoria.

#### **1.9.4. REACCIONES ADVERSAS AL TRATAMIENTO CON AINEs**

##### **Gastrointestinal**

Nausea, anorexia, dispepsia, dolor abdominal, y diarrea. Estos síntomas pueden ser relacionados debido a la inducción de úlceras gástricas o intestinales, se estima que ocurren en un 15% a 30% de usuarios regulares. El daño gástrico es inducido por dos mecanismos; Inhibición de la COX-1 a nivel de células epiteliales gástricas que tienen la función de citoprotección como la PGI<sub>1</sub> y PGE<sub>2</sub>. El otro mecanismo es por irritación local por el contacto con la mucosa gástrica.

##### **Cardiovascular**

Los inhibidores selectivos de la COX-2 disminuyen la PGI<sub>2</sub> de las células endoteliales sin inhibición del tromboxano plaquetario. Este mecanismo predispone a al riesgo de trombosis, aumentado el riesgo de infarto al miocardio, también predisponen a disminución de la terapia antihipertensiva, e hipertensión.

##### **Renales**

Los AINES, a través del bloqueo de la síntesis de prostaglandinas, pueden disminuir el flujo renal y la filtración glomerular, y producir retención de sodio, agua y potasio. Las prostaglandinas parecieran no jugar un papel importante en el funcionamiento basal normal, pero el riñón aumenta la producción de prostaglandinas como un mecanismo protector en condiciones de hipoperfusión renal. En estas circunstancias, los AINES pueden tener mayores efectos adversos sobre la función renal. La retención de sodio y agua, con edema clínicamente detectable, es relativamente frecuente y reversible al suspender la droga. La hipercalemia es una complicación inusual; es más probable en pacientes con daño renal previo, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, mieloma múltiple, suplementación de potasio, diuréticos retenedores de potasio o inhibidores de la enzima convertidora.

La complicación más importante es la insuficiencia renal aguda. El deterioro agudo de la función renal ocurre en el 0,5-1% de los pacientes que consumen AINES en forma crónica. Habitualmente es de intensidad moderada y es reversible después de dos a siete días de suspendido el AINES. La continuación de la administración puede deteriorar progresivamente la función renal hasta el punto de requerir diálisis. Aun a este nivel, el riñón se recupera al cabo de días o semanas de suspendida la droga.

Todos los AINES pueden producir una falla renal aguda, exceptuando el paracetamol, que sólo disminuye la filtración glomerular en dosis superiores a las terapéuticas. Otras alteraciones renales asociadas a AINES son la nefritis intersticial y la necrosis papilar. Esta es extremadamente rara, pero ha sido observada con ibuprofeno, fenilbutazona, fenoprofeno y ácido mefenámico.

### **Hematológicos**

Los AINES prolongan el tiempo de sangría al bloquear la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub>. El efecto se revierte al desaparecer el AINE de la circulación. Sin embargo, el de la aspirina es irreversible por lo que altera la función de la plaqueta por el tiempo que ésta circule (aproximadamente 9 días, aunque el tiempo de sangría se normaliza a las 72 horas de suspendida la droga); con dosis superiores a 1g el tiempo de sangría tiende a normalizarse, ya que a estas dosis se bloquea también la síntesis de prostaciclina, un potente anti agregación plaquetaria. La agranulocitosis y la anemia aplásica son efectos adversos infrecuentes que se han asociado al uso de fenilbutazona, oxifenbutazona e indometacina.

### **Hepáticos**

Aunque casi todos los AINEs se han asociado a daño hepatocelular, las dos drogas que más comúnmente se relacionan a toxicidad dosis dependiente son la aspirina y el paracetamol. En el caso de la aspirina, la mayoría de los casos corresponde a un daño agudo asintomático, reversible.

El antecedente de enfermedad hepática puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad. Los salicilatos, además, parecen ser un factor importante en la patogenia del síndrome de Reye. Una sobredosis de paracetamol puede causar daño hepático fatal. La dosis diaria máxima en adultos no debe sobrepasar los 4 g, pero 2 g pueden ser tóxicos en alcohólicos crónicos. Otros AINES que se han asociado a daño hepático graves son indometacina, sulindaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno y piroxicam. Dado que muchos de los AINES son potencialmente hepatotóxicos, es importante monitorizar la función hepática durante su uso, con transaminasas plasmáticas en las primeras 8 semanas de iniciada una terapia crónica.

### **Sistema nervioso central**

Los salicilatos en altas dosis pueden producir tinitus y pérdida de la audición y, en los ancianos, confusión y complicaciones neuropsiquiátricas. La indometacina se asocia a cefalea y vértigo en forma dosis dependiente y, en los ancianos, a depresión, pérdida de memoria y confusión.

### **Embarazo**

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

### **Hipersensibilidad**

Ciertas personas presentan hipersensibilidad hacia los AINES manifestándose con síntomas vasomotores, como rinitis, angioedema, urticaria, asma bronquial, edema laríngeo, broncoconstricción, hipotensión y shock.



La intolerancia a la aspirina es una contraindicación de la terapia con AINEs. La hipersensibilidad es más común en niños ocurre en el 10% 25% de los pacientes con asma, pólipos nasales, y urticaria crónica, y 1% en individuos sanos.

### **1.9.5. FARMACOCINÉTICA AINEs**

Poseen buena absorción real, con disminución de ésta por la utilización de antiácidos y la ingesta alimentaria, excepto en los COX 2. Se unen fuertemente a proteínas plasmáticas con desplazamientos y prolongación de la vida media de warfarinas, hipoglicemiantes, corticoides, inmunosupresores y psicotrópicos.

Se describe el "efecto techo", en que con el doble o triple de la dosis recomendada, se logra el efecto analgésico máximo, de tal manera que al seguir aumentando las dosis, sólo se logra mayor toxicidad. (56)

La vida media varía de 1 a 2 horas y en algunos casos se prolonga 24 horas. Presentan inactivación hepática y eliminación renal. Pueden aumentar la toxicidad de Fenitoína y Litio, como también disminuir la acción de Furosemida y Apresolina.(58)

Los inhibidores COX 2 selectivos se eliminan por metabolismo hepático, describiéndose alteraciones de las pruebas hepáticas hasta en 15% de los casos. No se recomiendan en pacientes con daño hepático severo (59). La insuficiencia renal no afecta la farmacocinética del Rofecoxib, pero no se recomienda su uso en insuficiencia renal avanzada. Interacciona con Rifampicina, Metotrexate y Warfarinas. Probablemente presenta mayor riesgo de trombosis, eventos coronarios y broncoespasmos. (60). Con Celecoxib no es necesario ajustar su dosis en ancianos, a diferencia de lo que ocurre con el resto de AINEs. Este último debe evitarse en sujetos con alergia a las sulfonamidas ya que en su estructura química se encuentra presente (60).

### **1.9.6. INHIBIDORES DE LA COX2.**

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

Se debe de enfatizar que la eficacia de estos fármacos es similar al resto de los AINES; sin embargo en relación a las ventajas que ofrecen en relación a efectos colaterales son de gran utilidad para combinar con opioides en el postoperatorio mediato para el control del dolor. Es por el distinto modelo de expresión que se tiene la teoría que la COX1 son en gran parte responsables de las funciones fisiológicas, mientras que las prostaglandinas derivadas de la COX2 median procesos inflamatorios patológicos, incluyendo el dolor.

Sin embargo estudios han mostrado que ratones que carecen de la enzima COX1 tienen sólo 1 a 3% de prostaglandinas en la mucosa gástrica y no desarrollan lesiones gastrointestinales. Por ello puede ser simplista ver la eficacia y seguridad de los AINES en términos de sus efectos sobre la síntesis de las prostaglandinas. Los factores farmacocinéticos pueden también ser importantes así como la relación con otros mediadores como el óxido nítrico.

- Efectos hematológicos. La agregación plaquetaria y la hemostasia depende de la habilidad de las plaquetas de generar tromboxano A2 de las prostaglandinas H2. Debido a que las plaquetas no expresan COX2, toda la síntesis de tromboxano A2 en las plaquetas es mediado por la COX1; con la inhibición de la COX1, los AINES convencionales alteran la habilidad de la agregación plaquetaria, los COX2 no tienen efecto sobre la función plaquetaria a dosis terapéuticas. El ketorolaco disminuye significativamente los niveles del tromboxano A2 comparado con parecoxib o con placebo.
- Efectos Gastrointestinales. Es uno de los efectos adversos más comúnmente relacionados a los AINES en países industrializados. Se estima que más de 100,000 pacientes son hospitalizados y 16,500 mueren cada año en EUA. Las úlceras sintomáticas y las complicaciones de las mismas y su asociación con los AINES ocurre aproximadamente en el 1% de los pacientes tratados 3 a 6 meses y en 2-4% en los pacientes tratados en un año. Esta demostrado que esto ocurre en pacientes con

bajo o ningún factor de riesgo y en 80% no hay síntomas. Debido a que las prostaglandinas se relacionan en el mantenimiento de la integridad de la mucosa GI y sólo la COX1 está presente en ésta, la toxicidad GI de los AINES es el resultado de la inhibición de la actividad de la COX1, de esta manera, los coxibs han mostrado que causan menor efectos deletéreos sobre la mucosa. Estudios recientes sugieren que con poco tiempo de uso de AINES no selectivos se asocia con una alta incidencia de úlceras gastrointestinales comparadas con placebo y COX2.

- Efectos cardio-renales. Las prostaglandinas juegan un importante papel en la función renal regulando el flujo sanguíneo, filtración glomerular, natriuresis y secreción de hormona antidiurética. Es bien conocido que los AINES causan hipertensión, edema y nefrotoxicidad en paciente con riesgo. Los efectos renales y cardiovasculares de los coxibs son similares a los AINES. Los metabolitos de la COX2 han sido implicados en el mantenimiento de flujo renal, liberación de la renina y la regulación de la excreción del sodio. La inhibición de la COX2 puede disminuir transitoriamente la excreción de sodio urinario de algunos sujetos y producir un aumento moderado de la presión arterial. Además, en condiciones de depleción de volumen intravascular o hipoperfusión renal y la interferencia con la actividad de la COX2 puede tener efectos deletéreos en el mantenimiento del flujo renal de la sangre y del índice de filtración glomerular.

Así mismo, el tratamiento a largo plazo de los COX2 en modelos experimentales con daño en la hemodinámica renal y progresiva insuficiencia renal (masa renal disminuida, diabetes mal controlada) condiciona al daño renal funcional y estructural.

Un mecanismo posible para el riesgo cardiovascular se asoció en los COX2 con la alteración en el equilibrio de la prostaciclina I2 y tromboxano A2. La prostaciclina I2 se ha demostrado ser el principal producto de la ciclooxigenasa en el endotelio, inhibiendo la agregación plaquetaria, causando vasodilatación y previniendo la proliferación de las células lisas vasculares del músculo in Vitro.

Estos efectos se contraponen al de tromboxano A2 que causa agregación plaquetaria, vasoconstricción y proliferación vascular. Mientras que los AINES inhiben a ambos, el COX2 no afecta al tromboxano A2 por lo que la enzima COX2 es una proteína cardioprotectora y por tanto los COX2 se asocian a riesgo cardiovascular. Es por ello que todos los coxibs, dependiendo de la dosis y farmacocinética del producto, producen un incremento de la presión arterial y retención hídrica. Su uso en pacientes con patología cardiovascular necesita de constante vigilancia y precaución.

En líneas generales todos los inhibidores específicos de COX2 deben ser utilizados con mucha cautela en caso de ser necesarios en aquellos pacientes con alteración de la función renal y trastornos cardiovasculares (IC, hipertensión arterial).

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

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

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

### **Seguridad y confiabilidad.**

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

### **1.9.7. METAMIZOL**

El metamizol, también conocido como dipirona, es un agente analgésico y antipirético utilizado. Una de las principales ventajas del metamizol es que permite un adecuado control del dolor y/o la fiebre a un costo reducido. Sin embargo, en países como los Estados Unidos, el metamizol no está disponible debido a algunos reportes que sobre su seguridad se publicaron en el pasado.

#### **Mecanismo de acción**

El metamizol es clasificado como un agente perteneciente al grupo de los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) dentro de las pirazolonas.

Se sabe que los efectos analgésicos y antiinflamatorio de la mayoría de los AINEs, son debidos a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PGs) a nivel periférico.

Sin embargo, se ha demostrado que para el metamizol existen mecanismos adicionales.

- El metamizol también activa la vía óxido nítrico-GMP cíclico y canales de potasio a nivel periférico. La apertura de los canales de potasio lleva a una hiperpolarización de la neurona primaria o nociceptor, que provoca su desensibilización. Es decir que un estímulo que normalmente activaría al nociceptor no es capaz de hacerlo en presencia de metamizol y esto resulta en un efecto analgésico.
- Por otro lado, existe evidencia de que la activación de la vía óxido nítrico-GMP cíclico-canales de potasio también interviene en la relajación del músculo liso, lo que podría explicar el efecto antiespasmódico que se observa con el metamizol.

El metamizol produce analgesia a nivel periférico por dos mecanismos diferentes:

La inhibición de la síntesis de PGs y la activación de la vía óxido nítrico-GMP cíclico-canales de potasio. Además, existe evidencia de que el metamizol actúa a nivel del sistema nervioso central, tanto por la inhibición de la síntesis de PGs, como por la activación de fibras inhibitorias descendentes y de sistemas opioidérgicos.<sup>1</sup>

Estos mecanismos producen analgesia independientemente de su acción antiinflamatoria. Para el efecto antipirético, la inhibición de la síntesis de PGs a nivel central, es el principal mecanismo de acción del metamizol, se ha observado que el efecto antiinflamatorio del metamizol no es significativo a las dosis usadas en humanos.

## **Eficacia**

La eficacia analgésica y antipirética del metamizol se encuentra muy bien documentada por numerosos estudios y por la experiencia en millones de pacientes, niños y adultos, alrededor de todo el mundo. Los múltiples mecanismos de acción arriba referidos explican el potente efecto analgésico que se observa con metamizol en la práctica clínica, aun en ausencia de una acción antiinflamatoria.

La activación de la vía óxido nítrico-GMP cíclico-canales de potasio da la base para el efecto antiespasmódico del metamizol.

## **Seguridad**

Ha llamado la atención el hecho de que el metamizol sea capaz de producir un efecto analgésico y antipirético provocando un daño significativamente menor que otros AINEs. Se sabe que el daño gastrointestinal por AINEs se debe a la inhibición de la síntesis de PGs gastroprotectoras.

El metamizol inhibe la síntesis de PGs preferentemente a nivel central, (1) lo que explica por qué se logra un efecto antipirético sin provocar daño gastrointestinal. Por otro lado, el metamizol produce analgesia por múltiples mecanismos de acción.

Por lo tanto, controla el dolor adecuadamente con un menor grado de inhibición de la síntesis de PGs a nivel periférico que otros AINEs y, por ende, produciendo menos daño gastrointestinal.

El uso del metamizol por la vía intravenosa puede producir un descenso abrupto de la presión arterial. Este descenso puede ser explicado porque la activación de la vía óxido nítrico-GMP cíclico canales de potasio produce vasodilatación.

Con el uso de metamizol, ha habido algunos reportes en la literatura médica sobre casos de agranulocitosis y otras discrasias sanguíneas asociados con el uso de este medicamento. Se ha demostrado que el metamizol y su metabolito activo MAA, al igual que la aspirina y el diclofenaco, no afectan el proceso de diferenciación de los granulocitos ni inducen apoptosis de los granulocitos ya diferenciados. (2)

Estos resultados sugieren que la agranulocitosis no es debida a un efecto tóxico del metamizol o de sus metabolitos, sino que tiene un origen inmunoalérgico.

### **Dosis**

<b>PACIENTES</b>	<b>VÍA ADMINISTRACIÓN</b>	<b>DOSIS</b>
Adultos	Oral , IV	500- 2 grs c/6 a 8 hrs
Niños	Oral , IV	15 a 30 mg/Kg

### **Farmacodinámia**

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

### **Farmacocinética.**

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



**Interacciones.**

- Anticoagulantes orales.
- Metrotexate.

**Efectos tóxicos.**

El cuadro de intoxicación aguda presenta como síntomas principales vómitos, dolor abdominal, vértigo, taquicardia, somnolencia, más raramente coma, shock, convulsiones.

**Contraindicaciones.**

- Alergia a las pirazolonas.
- Historial de agranulocitosis.
- Deficiencia de glucosa- 6 fosfato deshidrogenasa

**Precauciones.**

- Historia de asma o broncoespasmo.

## 1.9.8. KETOROLACO

El ketorolaco trometamol es un AINE de uso ampliamente extendido. Analgésico no narcótico inhibidor de la síntesis de prostaglandinas. La formulación galénica de su presentación oral en comprimidos contiene 10 mg de ketorolaco, lactosa y celulosa y en su presentación parenteral de 10 y 30 mg junto con etanol e hidróxido sódico al 0,5% para ajustar su pH a  $7,4 \pm 0,4$  (1). Pertenece al grupo de los ácidos arilpropiónicos, aunque con núcleo pirrolizínico, comparado con aspirina, los efectos adversos gastrointestinales aparecen más precozmente y son más frecuentes, por lo que no se recomienda el tratamiento durante más de 5 días.

### Dosis.

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

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

### Farmacodinamia

- Inhibición reversible de la síntesis de prostaglandinas.
- Puede considerarse un analgésico de acción periférica.
- La potencia analgésica de 30 mg IM de ketorolaco equivale a 15 mg de morfina.
- La potencia analgésica de 10-20 mg de ketorolaco VO equivale a 650 mg de aspirina o a 600 mg de paracetamol más 30 mg de codeína.

## **Farmacocinética.**

- Absorción: Biodisponibilidad oral del 90% e intramuscular del 100%. Los alimentos retrasan la absorción digestiva, pero no modifican la cantidad total absorbida.
- Distribución: Difunde poco a través de las membranas hemato-encefálica y mamaria. Difunde fácilmente la barrera placentaria. Unión a proteínas plasmáticas superior al 99%.
- Pico plasmático: La acción analgésica aparece al cabo de 10 minutos en la administración IM y o de 30-60 minutos por vía oral, alcanzando el efecto máximo al cabo de 1.2-3 h y 1.5-4 h respectivamente. La acción analgésica se mantiene durante 6-8 horas.
- Metabolismo: El 40% es metabolizado en el hígado, dando metabolitos prácticamente inactivos.
- Vida media: Tiempo de vida  $\frac{1}{2}$  de 4-6 horas (hasta 9 horas en ancianos y 16 horas en la insuficiencia renal)
- Su vida media de eliminación es de 5 h. y sus metabolitos se eliminan en 7 h por la orina (91,4%) y el resto por heces, junto con pequeñas dosis de fármaco.

### **Como efectos secundarios aparecen:**

- (3-9%) gastrointestinales: náuseas, dolor abdominal.
- (1-3%) neurológicos: somnolencia, disnea, vértigos, cefaleas, sudoración.
- (<1%) astenia, prurito, nerviosismo, ulcera péptica.

### **Interacciones.**

- Incrementa el riesgo de sangrado administrado concomitantemente con otros AINE, heparina, anticoagulantes orales y alcohol.
- Disminuye los efectos antihipertensivos de algunos antihipertensivos. Los niveles plasmáticos de ketorolaco pueden aumentar al administrarse concomitantemente con aspirina.
- Antagoniza los efectos natriuréticos mediados por las prostaglandinas de los diuréticos de asa.
- Posible incremento de la toxicidad del metotrexate.
- Inhibe la eliminación de las sales de litio aumentando su toxicidad.
- Puede aumentar la toxicidad de la buprenorfina con mayor riesgo de depresión respiratoria.
- Puede aumentar los niveles séricos de probenecid.
- Posible aumento de toxicidad de la vancomicina.
- Puede alterar las siguientes determinaciones analíticas sanguíneas: aumento biológico de las transaminasas, creatinina y urea.
- Debe de realizarse especial seguimiento en pacientes hipertensos, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal leve, insuficiencia hepática y asma crónico.

### **Contraindicaciones.**

- En pacientes con insuficiencia renal avanzada o con historia de ulcera gastroduodenal o de sangrado digestivo, pacientes con sospecha o evidencia de sangrado cerebral, diátesis hemorrágica o hemostasia incompleta o con alto riesgo de sangrado.
- Hipersensibilidad previa demostrada al ketorolaco o con un síndrome de poliposis nasal, angioedema o hiperreactividad bronquial a la aspirina u otros AINEs.
- Pacientes que reciben tratamiento con probenecid.

- En la administración crónica a dosis altas debe monitorizarse la función renal cada 1-2 meses (creatinina, urea)
- En el embarazo: Categoría C de la FDA y en el tercer trimestre categoría D. No existen estudios adecuados en humanos. No parece que su uso ocasional produzca efectos adversos en el feto, excepto su uso poco antes del parto. El uso crónico en el tercer trimestre puede teóricamente producir un cierre prematuro del ductus arterioso; también pueden complicar o prolongar la hemorragia materna y predisponer al recién nacido. Antes del parto pueden retrasar el parto y prolongar la gestación. Su uso, sobretodo en el tercer trimestre, sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras.
- El ketorolaco se excreta por la leche materna. Por sus efectos posibles sobre el sistema cardiovascular del recién nacido no se recomienda su uso durante la lactancia.
- Uso no recomendado en niños menores de 16 años ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia.
- Riesgo incrementado de enfermedad ulcerosa grave en mayores de 65 años. También riesgo más elevado de retención de líquidos y complicaciones cardiovasculares. Se recomienda precaución e iniciar el tratamiento con dosis menores.

### **Efectos secundarios.**

- Sus efectos colaterales principales son alteraciones en la coagulación (con el incremento de hemorragias perioperatorias), irritación gástrica principalmente en pacientes obesos, así como falla renal.
- Entre un 25 y un 40% de los pacientes experimentan algún efecto adverso. Suspender el tratamiento en caso que aparezca broncoespasmo, hemorragia digestiva o aumento anormal de los niveles de transaminasas
- Cardiovasculares: Edema, vasodilatación, palidez, angina.
- Pulmonares. Broncoespasmo. Disnea.

- Gastrointestinales. Dolor abdominal, dispepsia, diarreas, náuseas, vómitos, úlcera, sangrado digestivo.
- Genitourinarios. Incremento de los niveles séricos de urea y creatinina. Hematuria, proteinuria, nefritis intersticial, necrosis papilar renal.
- Neurológicos. Somnolencia, mareos, cefalea, depresión, euforia, sudoración.
- Cutáneos. Prurito, urticaria.

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

Esta contraindicado en pacientes con insuficiencia renal avanzada o con historia de úlcera gastroduodenal o de sangrado digestivo, pacientes con sospecha o evidencia de sangrado cerebral, diátesis hemorrágica o hemostasia incompleta o con alto riesgo de sangrado; hipersensibilidad previa demostrada al ketorolaco o con un síndrome de poliposis nasal, angioedema o hiperreactividad bronquial a la aspirina u otros AINEs.

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

A diferencia de otros AINEs, el ketorolaco es un analgésico potente con una excelente solubilidad acuosa, no irrita los tejidos característica útil para su administración por las diferentes vías convencionales: i.v., i.m., oral, tópica y rectal, pero que al mismo tiempo abre nuevas posibilidades terapéuticas, de amplia difusión y estudio en la literatura, que utilizan el ketorolaco por otras vías alternativas a las contempladas en la ficha técnica.

Estos usos “no habituales” del fármaco vienen dados por la búsqueda del analgésico ideal, que reúna en un solo producto la mayor calidad analgésica con los mínimos efectos secundarios y al menor costo posible.

## **NUEVAS POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS**

### **Ocular o tópica**

Su presentación tópica es una mezcla racémica de sal de trometamol con un pKa de 3,5 no irritante para tejidos como la córnea. Se está utilizando en solución al 0,5% para el tratamiento del edema de mácula, demostrándose mejorías importantes.

### **Intraarticular**

El uso de anestésicos locales (AL) intraarticular es muy extendido para el manejo y prevención del dolor después de cirugía artroscopia de rodilla.

El uso de AINEs intraarticularmente es beneficioso por su capacidad de disminuir la respuesta inflamatoria en el sitio de la lesión quirúrgica disminuyendo la cascada inflamatoria y facilitando la mejor distribución, al disminuir la inflamación local, de los AL en la articulación, consiguiendo una mejor analgesia. El ketorolaco altera la sensibilidad de los nociceptores periféricos, reduciendo la concentración a nivel local de los mediadores químicos derivados del ácido araquidónico, pertenecientes a la cadena inflamatoria, que son activados tras la lesión tisular que provoca la cirugía.

Hay autores que opinan que la concentración de alcohol (10%) que existe en la presentación parenteral podría ser nociva para la articulación, pero otros autores, sin embargo, como Ball (7) demuestran en un trabajo utilizando 60 mg de ketorolaco en un volumen de 30 ml de bupivacaina al 0,25% con un contenido de alcohol resultante de 0,7% vol. que comparativamente es menor que la concentración de acetato de triamcinolona (0,9% Vol.).

## **Anestesia venosa regional**

La técnica de anestesia venosa regional (AVR) es una técnica segura y eficaz para intervenciones quirúrgicas en miembros (sobre todo superiores) que duren menos de 1 h. Las limitaciones de su uso incluyen el dolor por el torniquete de isquemia y la no presencia de analgesia postoperatoria. El trauma producido por la cirugía provoca dolor postoperatorio, primero por lesión directa sobre las terminaciones nerviosas y más tarde por un mecanismo químico mediado por la cadena inflamatoria. Los AINES interfieren en el mecanismo de producción del ácido araquidónico, pudiendo crear un sinergismo con los analgésicos que actúan a nivel central o espinal en disminuir este dolor postquirúrgico.

### **Administración intradural- epidural**

Existen varias teorías que explican el mecanismo de acción de los AINEs vía espinal. Unas apoyan la idea de que estos fármacos al inhibir la síntesis de prostaglandinas evitarían la anulación de la concentración de noradrenalina en las terminaciones nerviosas favoreciendo la influencia inhibitoria de ésta sobre el proceso de nocicepción espinal. Otras se apoyan en la existencia de segundos mensajeros que favorecerían la propagación de estímulos dolorosos y también hay estudios que promulgan que los productos derivados del ácido araquidónico podrían tener un papel en la nocicepción espinal creando un estado de hiperalgesia, por lo que la inhibición de la enzima ciclo-oxigenasa jugaría un papel al alterar esta hiperalgesia en el lugar concreto de acción: la vía espinal, pero no existen estudios concluyentes al respecto (14).

Por esta vía de administración también hay que tener en cuenta el contenido de alcohol del ketorolaco. Estudios experimentales con conejos a diferentes concentraciones de ketorolaco subaracnoidea observan mediante microscopía electrónica y fluorescencia pérdidas de mielina, sin evidenciar por otra parte, hemorragias o aumentos del sangrado.



No aparecen signos irritativos ni efectos motores o problemas de deambulación de los animales tras su administración.

#### Administración intra o perilesional

Otra posible vía de administración del ketorolaco es su uso en el lugar de la agresión quirúrgica. Con ello se pretende obtener mayor calidad de analgesia que si se administra i.v., por una disminución de la inflamación en el lugar de la incisión (16).

Connelly et al (17) evalúan con un estudio a doble ciego si existe mayor calidad y duración de la analgesia tras la administración periincisional de ketorolaco junto con A L frente a su administración intravenosa con AL periincisional. Observan menor dolor a la movilización, menor necesidad de analgesia de rescate y mayor intervalo para la solicitud del primer analgésico, medido con valores menores en la escala analógico-verbal.

## **II. CAPITULO**

### **2. METODOLOGÍA**

#### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

##### **2.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA**

El dolor postoperatorio es una variante del dolor agudo y uno de los peor tratados combinando analgésicos no esteroideos, disminuyendo la calidad analgésica.

##### **2.2. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA**

La deficiencia o ausencia de analgesia va a producir efectos deletéreos en el paciente a nivel respiratorio, cardiovascular y sistema neuroendocrino, prolongando así la estancia hospitalaria (7).

El trauma quirúrgico y el dolor causan una respuesta endocrina que incrementa la secreción de cortisol, catecolaminas y otras hormonas del estrés. Produciendo taquicardia, hipertensión, disminución del flujo sanguíneo regional, alteraciones de la respuesta inmune, hiperglicemia, lipólisis y balance nitrogenado negativo.

Todo esto juega un importante papel en la morbi-mortalidad en el periodo postoperatorio.

Los analgésicos disponibles son insuficientemente fuertes como para controlar el dolor quirúrgico o en su caso manejado de manera incorrecta, las asociaciones, combinaciones de fármacos suelen no ser recomendadas debido a las interacciones y efectos adversos que pueden producir (2)

El dolor es un fenómeno perceptual subjetivo y complejo en un número de dimensiones, intensidad , calidad ,curso, impacto y significado personal, es experimentado por cada individuo en diferentes dimensiones, y solo puede ser evaluado indir

## RESULTADOS

De los pacientes estudiados fueron 52 mujeres y 48 hombres, (fig. 1).

La edad promedio fue de 43 años, DE de 17, grupos etéreos de 20 a 29 años en 21 %, 30 a 39 años en 25%, 40 a 49 años en 17%, 50 a 59 años en 16%, 60 a 69 años en 12%, 70 a 79 años en 5 %, 80 a 89 años en 2%, 90 a 99 en 2%. Observamos la edad promedio que mas cirugías presento fue de 30 a 39 años. (Fig. 2).

La técnica anestésica más utilizada fue Anestesia general balanceada en un 42 %, Bloqueo peridural 22%, Bloqueo Mixto 21%, Anestesia General Endovenosa 6%, Anestesia Combinada 5%, Bloqueo de Plexo braquial 4% . De acuerdo al tipo de técnica empleada el bloqueo regional peridural al subaracnoideo, en conjunto suman 43%, concluyendo que el personal del servicio de anestesiología inicia con la técnica de analgesia multimodal para el control del dolor postoperatorio. (Fig. 3).

Los diagnósticos por los cuales se realizaron cirugías: Colecistectomía abierta 14%, LAPE 12%, Tiroidectomía 10%, Apendicetomía 9%, Fractura MI 8%, Plastía inguinal 6%, Lavado quirúrgico 5%, Prótesis de cadera 5%, Rinoplastia 5%, Exeresis de lipoma 4%, Prostatectomía abierta 4%, Amputación supracondilea 3%, Dermolipectomia 3%, Fistulectomía 3%, Prótesis de rodilla 3%, Plastia umbilical 2%, Liberación túnel del carpo 2%, Histerectomía Abdominal 1%, Whipple 1%. El sitio quirúrgico mas invadido para cirugía fue el abdominal, obteniendo un porcentaje global del 32% siendo elevado para manifestar dolor agudo postoperatorio. (Fig. 4).

La analgesia postoperatoria indicada por parte del equipo quirúrgico se baso en analgésicos no esteroideos, la monoterapia fue en un 43%, la combinación de dos AINES fue de 53%, la combinación de tres AINES 4%. Observamos el abuso de dos AINES en más del 50% por parte de los cirujanos en la analgesia indicada (Fig. 5).

Los AINES con mayor frecuencia indicados en la monoterapia Ketorolaco 31%, Metamizol 10%, Tramadol 2% (Opioide débil). (Fig. 6).

La combinación farmacológica de dos AINES que utilizaron, fueron ketorolaco y metamizol en 26%, Ketorolaco y clonixinato de lisina 15%, Ketorolaco y tramadol 2%. Metamizol y clonixinato de lisina en un 9%, Metamizol y Tramadol en un 1%. Observamos que existe un gran abuso de los AINES principalmente ketorolaco y metamizol, lo que indica un mal conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia por parte del equipo quirúrgico. (Fig. 7)

La combinación farmacológica de tres AINES existió en la indicación por parte del equipo quirúrgico para la analgesia postoperatoria, Ketorolaco, metamizol y Clonixinato de lisina en 3%, Ketorolaco, metamizol y tramadol 1%. (Fig. 8).

La analgesia administrada por los anestesiólogos de la unidad de cuidados postanestésicos fue en un 69% de monoterapia y 31% en combinación de analgésico y opioide. Para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio. (Fig. 9).

La monoterapia más indicada en AINES fue ketorolaco 31%, Metamizol 22%, y opioide débil en un 16% por parte del servicio de anestesiología en la UCPA. (Fig. 10)

La combinación farmacológica de AINES y opioide débil fue, Ketorolaco y tramadol en un 24%, Metamizol y Tramadol de 7%, la combinación de AINE y opioide se encuentra dentro de los parámetros establecidos por la OMS para el tratamiento del dolor agudo. (Fig. 11).

La medición del dolor se realizó mediante la escala visual análoga obteniendo dos mediciones la primera el EVA de 1 fue 20%, EVA de 2 fue 40%, EVA de 3 fue 28%, EVA de 4 fue 12%. (Fig. 12). Se presenta un aumento del dolor moderado a severo, en el tratamiento que se dio a los pacientes para el control del dolor postoperatorio por parte del equipo quirúrgico al realizar la combinación de dos o más AINES.

La segunda medición del EVA se realizó, con la analgesia administrada por el equipo de anestesiología de la UCPA presentando; EVA de 1 fue de 18%, EVA de 2 fue de 62%,

EVA de 3 fue de 20 %, EVA de 4 fue de 0%. (Fig. 13). Observando notable disminución del dolor moderado y nulo dolor severo en los pacientes.

## **DISCUSIÓN**

El tratamiento del dolor postoperatorio en el paciente intervenido quirúrgicamente tiene que ser un manejo multifactorial; una faceta importante de la fisiopatología del dolor postoperatorio que se tiene que tratar es la liberación de sustancias inflamatorias que disminuyan el umbral de los nociceptores.

En el presente estudio observamos un mal manejo de los Analgésicos no esteroideos en el control del dolor postoperatorio por parte del equipo quirúrgico, conllevando a un aumento en el dolor agudo postoperatorio.

En la literatura universal Kassian y colaboradores en un artículo de revisión realizado en México, analizan el uso de metamizol como monoterapia y concluye la no combinación con otros AINEs, lo que provocaría aumento de los efectos colaterales y mínima eficacia analgésica al competir con los mismos receptores.

De acuerdo a los protocolos y procedimientos del New England Medical Center de Boston para el tratamiento del dolor postoperatorio, concluyen el uso de la analgesia multimodal en el dolor postoperatorio, y la combinación de AINES exclusivamente con opioides o coadyuvantes analgésicos. El uso exclusivo de ketorolaco únicamente por 5 días como monoterapia por lo efectos tóxicos a nivel gástrico que presenta.

Zuckerman L, Ferrante F. En un estudio sobre analgésicos no opioides menciona el uso de AINEs en el control del dolor agudo, crónico y el producido por cáncer, en todos los grupos de edad, propone la combinación de AINES sólo con opioides en el dolor severo, en dolor agudo de leve a moderada intensidad, indica la monoterapia y algunas combinaciones con paracetamol.

Basado en la observación realizada por Bonica, el paciente postquirúrgico de hoy en día sigue sufriendo dolor como el paciente de hace 30 años, no por falta de agentes analgésicos potentes sino por la inadecuada terapia por parte del equipo médico responsable y seguimiento inapropiado acerca de las indicaciones respecto a los horarios de los analgésicos y su dosificación. De no ser así, no se requerirían técnicas y analgésicos costosos.

El próximo desafío a determinar sería el manejo de la analgesia postoperatoria, por una Unidad de dolor agudo.

## CONCLUSIONES

En el presente estudio, encontramos un mal uso de los Analgésicos no esteroideos para el control del dolor postoperatorio, de acuerdo a lo indicado por el personal quirúrgico al salir de la cirugía. Realizando la combinación de dos a más AINEs aumenta solamente los efectos colaterales de estos y ofrece una mínima eficacia analgésica.

Observando una disminución del dolor cuando es manejada por el personal de cuidados postanestésicos, en la unidad de terapia quirúrgica del Hospital General de México

Es necesario realizar otros estudios en el seguimiento de los efectos colaterales tóxicos, por la combinación farmacológica de dos AINEs o incluso tres ya que, se aumenta el riesgo de efectos indeseables, a nivel multiorgánico, en lugar de su principio analgésico.

Estos resultados sugieren, que el alivio del dolor es rol primario del Anestesiólogo y es este el mejor preparado para proporcionar analgesia efectiva, aplicando la combinación de técnicas farmacológicas y/o intervencionistas en una Unidad de dolor Agudo. Debido a que se encuentra más familiarizado con el uso de analgésicos no esteroideos y en determinadas ocasiones, si es que lo amerita el caso, la combinación de fármacos opioides para el control del dolor agudo postoperatorio.

El involucro de todas las categorías de profesionales que laboran en la salud, de los pacientes de sus familias, de los administrativos de hospitales, de la comunidad y de los políticos es necesario para obtener un Hospital sin Dolor.

# ANEXOS

## ANEXO 1

Clasificación del estado físico preoperatorio de los pacientes de acuerdo con la American Society of Anesthesiologists (ASA).

Clase	Definición
1	Paciente normal sano
2	Paciente con enfermedad sistémica Leve compensada.
3	Paciente con enfermedad sistémica de grado moderado a grave que origina limitación funcional.
4	Paciente con enfermedad sistémica limitante e incapacitante con amena za para la vida.
5	Paciente moribundo que no espera sobreviva 24 hrs. con o sin cirugía.
6	Paciente con muerte cerebral, cuyos Órganos se toman para trasplante.



## ANEXO 2

### ANEXO 3

#### RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Pabellón: \_\_\_\_\_ Cama: \_\_\_\_\_

Técnica anestésica utilizada:

AGB            COMBINADA            BPD            BSA            OTROS

Lugar de herida quirúrgica: ABD            TRX            MS            MI            CC

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_

Analgesia Indicada

Cuál? \_\_\_\_\_

Dosis: \_\_\_\_\_

Vía administración: \_\_\_\_\_

Efectos adversos: \_\_\_\_\_

Analgesia administrada

Cuál? \_\_\_\_\_

Dosis: \_\_\_\_\_

Vía administración: \_\_\_\_\_

Efectos adversos: \_\_\_\_\_

INGRESO UCPA

ESCALA VISUAL ANÁLOGA (EVA)  
(EVA)

2 – 4 Leve a moderado  
4 – 6 Moderado a severo

EGRESO UCPA

ESCALA VISUAL ANÁLOGA

2 – 4 Leve a moderado  
4 – 6 Moderado a severo

**ANEXO 4****CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.**

	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Diseño del protocolo de estudio	X							
Recolección de datos	X	X	X					
Creación de base de datos				X				
Realización del marco teórico				X				
Análisis y clasificación de la información					X			
Registro de resultados						X		
Análisis de resultados							X	
Realización de comentarios y conclusiones							X	
Impresión de los trabajos de tesis								X

## BIBLIOGRAFÍA

1. - Rawal N. 10 years of acute pain services: achievements and challenges. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24:68 –73
2. - Sinatra RS. Acute pain management and acute pain services. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, eds. *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:793– 836.
- 3.-Acute Pain Management Guideline Panel. *Acute pain management: operative or medical procedures and trauma: clinical practice guidelines*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services; 1992.
4. - Woolf CJ. Pain: moving from symptom control towards mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004; 140:441– 51
5. - Zaki-Udin Hassan. Anesthetic Choices in Surgery. *Surg Clin N Am*, 85 (2005) 1075–1089.
6. - Donald D. Stevenson, MD. Aspirin and NSAID sensitivity. *Immunol Allergy Clin Norteamerica* 24 (2004) 491– 505.
- 7.-Svensson et al. Assessment of pain experiences after elective surgery. *Journal of Pain and Symptom Management* 2000 20: 193-201.
8. - M Karling et al. Acute and postoperative pain in children: a Swedish nationwide survey. *Acta Paediatrica* 2002 91: 660-666.
9. - S Dolin et al. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *British Journal of Anaesthesia* 2002 89: 409-423.
10. - Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24:487–517.
11. - Mantyh PW, et al. Molecular mechanisms of cancer pain. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(3):201–9.
12. - Schaible HG, Richter F. Pathophysiology of pain. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389(4): 237–43.
- 13.- Ashburn MA, Caplan A, Carr DB, et al. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. *Anesthesiology* 2004; 100:1573– 81.

14. - Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003; 362:1921– 8.
15. - Kehlet H, Dahl JB. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77:1048– 56.
16. - Kehlet H, Werner M, Perkins F. Balanced analgesia: what is it and what are its advantages in postoperative period? *Drugs* 1999; 58:793–7.
17. - Jin F, Chung F. Multimodal analgesia for postoperative pain control. *J Clin Anesth* 2001; 13:524–39.
18. - Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesthesia* 2001; 87:62 –72.
19. - Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am Surg* 2002; 183:630– 41.
20. - Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges for postoperative recovery. *Lancet* 2003; 362:1921– 8.
21. - Kehlet H. Effect of postoperative pain treatment on outcome—current status and future Strategies. *Langenbecks Arch Surg* 2004;389:244–9.
22. - Zuckerman L, Ferrante F. Nonopioid and opioid analgesics. In: Ashburn M, Rice L, editors. *The management of pain*. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 1998. p. 111–40.
23. - McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. *Pain* 1994;59:9–43.
24. - Vane J. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971;234:231–8.
- 25.- Zhao SZ, Chung F, Hanna DB, et al. Dose-response relationship between opioid use and adverse effects after ambulatory surgery. *J Pain Symptom Manage*. 2004; 28:35–46
- 26.- Malmberg A, Yaksh T. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science* 1992; 257:1276–9.
- 27.- Chandrasekharan N, Dai H, Roos K, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:13926–31.

- 28.-** Aliaga L, Baños JE, Barutell C de, Molet J, Rodríguez de la Serna A. Tratamiento del Dolor: Teoría y práctica. Barcelona: MCR, 1995
- 29. -** Bonica JJ. Letter to Aaron Ganz. In: Bonica Papers JJ, Coll MS. 118, John C. Liebeskind History of Pain Collection. University of California, Los Angeles, 1979.
- 30. -** Bonica JJ. Pain research and therapy: past and current status and future needs. In: Bonica JJ, Ng L. Pain, discomfort, and humanitarian care. Amsterdam and New York: Elsevier, 1980. p. 1-48.
- 31. -** Cortés J, Franco A, Álvarez. Historia de la analgesia. *Jano* 1995; 48: 3744.
- 32.-** Woolf PC. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth.* 1989; 63:139–146.
- 33.-.** Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, et al. Interleukin-1β-mediated Induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature.* 2001;410:471–475.
- 34. - .** Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science.* 2000;288:1765–1769.
- 35.-.** Cheer SM, Goa KL. Parecoxib (parecoxib sodium). *Drugs.* 2001;61: 1133–1141.
- 36.** Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, et al. Oral valdecoxib and injected parecoxib for acute postoperative pain: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiol.* 2003;3:1.
- 37. - .** Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg.* 1993; 77:1048–1056.
- 38. -** Gan TJ, Joshi GP, Zhao SZ, et al. Presurgical intravenous parecoxib sodium and follow-up oral valdecoxib for pain management after laparoscopic cholecystectomy surgery reduces opioid requirements and opioid-related adverse effects. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004; 48:1194–1207.
- 39.-** Gan TJ, Joshi GP, Viscusi E, et al. Preoperative parenteral parecoxib and follow-up oral valdecoxib reduce length of stay and improve quality of patient recovery after laparoscopic cholecystectomy surgery. *Anesth Analg.* 2004;98:1665–1673.
- 40.-** Harris SI, Stoltz RR, LeComte D, et al. Parecoxib sodium demonstrates gastrointestinal safety comparable to placebo in healthy subjects. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:575–580.

- 41.-** Stoltz RR, Harris SI, Kuss ME, et al. Upper GI mucosal effects of parecoxib sodium in healthy elderly subjects. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:65–71.
- 42. -** Asantila R, Rosenberg P, Scheinin B. Comparison of different methods of postoperative analgesia after thoracotomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30: 421–5
- 43. -** Broekema AA, Gielein MJ, Hennis PJ. Postoperative analgesia with continuous epidural sufentanil and bupivacaine. *Anesth Analg* 1996; 82: 754–9
- 44. -** Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting *Anesthesiology* 2004; 100:1573–81
- 45. -** Ortiz MI, Castañeda-Hernández G, Granados-Soto V. Possible involvement of potassium channels in peripheral antinociception induced by metamizol: lack of participation of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels. *Pharmacol Biochem Behav* 2003;74:465-470.
- 46.-** García-Martínez JM, Fresno-Vara JA, Lastres P, Bernabéu C, Ortiz Betés P, Marín-Pérez J. Effect of metamizol on promyelocytic and terminally differentiated granulocytic cells. Comparative analysis with acetylsalicylic acid and diclofenac. *Biochem Pharmacol* 2003;65:209-217.
- 47. -** Andrade SE, Martínez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol* 1997;51:1357-1365.
- 48. -** IAAAS. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *J Am Med Assoc* 1986;256:1749-157.
- 49.-** Vargas Correa JB, Canto Solís A, Arcila Herrera H, Morales Adrián J, Vidal León JM, Valle Acevedo LJ. Metamizol. Evaluación del riesgo para agranulocitosis y anemia aplástica. *Med Int Mex* 1999; 15(1):6-10.
- 50. -** Warfield CA, Kahn CH. Acute pain management. Programs in U.S. hospitals and experiences and attitudes among U.S. adults. *Anesthesiology.* 1995;83:1090–1094.
- 51.-** Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, et al. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.* 2003; 97:534–540.

- 52.-** Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet*. 2003;362:1921–1928.
- 53.** - Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000;85:109–117.
- 54.** - Bauer AJ, Boeckstaens GE. Mechanisms of postoperative ileus. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16(Suppl 2):54–60.
- 55.** Closs SJ. Patients' night-time pain, analgesic provision and sleep after surgery. *Int J Nurs Stud*. 1992;29:381–392.
- 56.** - Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anaesthesiology*. 2000;93:1123–1133.
- 57.** - Senturk M, Ozcan PE, Talu GK, et al. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg*. 2002;94:11–15.
- 58.-** Kessler W, Kirchoff C, Reeh PW, et al. Excitation of cutaneous afferent nerve endings in vitro by a combination of inflammatory mediators and conditioning effect of substance P. *Exp Brain Res*. 1992;91:467–476.
- 59.** - Woolf PC. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth*. 1989;63:139–146.
- 60.** - Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, et al. Interleukin-1 $\beta$  mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature*. 2001;410:471–475.
- 61.** - Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000;288:1765–1769.
- 62.** - Cheer SM, Goa KL. Parecoxib (parecoxib sodium). *Drugs*. 2001;61: 1133–1141.
- 63.-** Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, et al. Oral valdecoxib and injected parecoxib for acute postoperative pain: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiol*. 2003;3:1.
- 64.** - Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*. 1993;77:1048–1056.
- 65.** - Gan TJ, Joshi GP, Zhao SZ, et al. Presurgical intravenous parecoxib sodium and follow-up oral valdecoxib for pain management after laparoscopic cholecystectomy surgery reduces opioid requirements and opioid-related adverse effects. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48:1194–1207.



66. - Kehlet H. Effect of pain relief on the surgical stress response. *Reg Anesth.*1996;21(6S):35–37.
67. - Cousins M, Power I. Acute and postoperative pain. In: Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of Pain*. 4th ed. Philadelphia, PA. 1999:447–491.
68. - Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. *J Comm Perspect* 1999;19:6–8.
69. - Sklar DP. Joint Comisión On accreditation of health care organizations requirements for sedation. *Ann Emerg Med* 1996;27:412–413.
70. - American Pain Society quality improvement committee. *JAMA* 1995;1847–1880.
71. - Siddall PJ, Cousin MJ. Introduction to pain mechanisms:implications for neural blockade In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, eds. *Neural blockade in clinical anesthesia and management of Pain*; 3rd Ed Philadelphia, PA: Lippincot-Raven; 1998:675–713.
72. - Burns JW, Hodsman NB, McLintock TT, et al. The influence of patient characteristics on the requirements for postoperative analgesia. *Anesthesia*. 1989; 44:2–6.
- 73.- Preble L, Sinatra R. In: Sinatra RS, et al: Patient characteristics influencing postoperative pain management. In: Sinatra RS, Hord AH, Ginseberg B Pueble LM eds.
74. - Acute pain mechanisms and management. St. Louis: Mosby-Year Book; 1992:140–150.
75. - Fishman SM, Borsook D. Opioids in pain management . In: Benzon HT, et al,eds. *Essentials of pain medicine and regional anesthesia*. New York, NY: Churchill Livingstone; 1999:51–54
- 76.- Kehlet H, Dahl JB. Multimodal analgesia. *Anesth Analg* 1993;77:1048–1056.
77. - Chin ML. Organization of an acute pain service. In: Ashburn MA, Rice LJ, eds. *The Management of pain*. Philadelphia.PA: Churchill Livingstone; 1998:537–556
78. - Aréchiga Ornelas G. Manejo perioperatorio del dolor. En: González Zambrano Editor. *Manual de evaluación y manejo perioperatorio en la cirugía no cardiológico*. México DF. JGH editores 1998; 269-300.
- 79.- Gutiérrez Osuna E, Aréchiga Ornelas G. Dolor perioperatorio En: Aréchiga Ornelas. Editor. Editorial Cuellar. Guadalajara, México 2001.547-578.
80. - Tortorici V. Opioid tolerance induced by metamizol (dipyrone) microinjections into the periaqueductal grey of rats. *Eur J Neur* 2000;12: 4074-4080.

- 81.**-Tortorici V. Putative role of medullary off- and on-cells in the antinociception produced by dipyrene (metamizol) administered systemically or microinjected into PAG. *Pain* 1994; 57:1994.
- 82.** - Vazquez E. The antinociceptive effect of PAG-microinjected dipyrene in rats is mediated by endogenous opioids of the rostral ventromedial ventromedial medulla. *Brain Research* 2000; 854:249-252.
- 83.** - Vanegas H. PAG-microinjected dipyrene (metamizol) inhibits responses of spinal dorsal horn neurons to natural noxious stimulations in rats. *Brain Research* 1997; 759:171-174.
- 84.**- Aréchiga Ornelas G. Manual práctico de manejo del dolor. Premio Latinoamericano de la Propuesta para La Atención del Dolor y Cuidados Paliativos. Ed. Cuellar. 2004. Guadalajara, México.
- 85.** - Harlton E. Treatment of postoperative pain. In: Giamberardino M, Ed. An updated review refresher course syllabus IASP Scientific Program Committee. *Pain* 2002. p. 351-6.2