
*Tratamiento del dolor agudo post-operatorio
utilizando combinaciones de tramadol y metamizol:
análisis de la interacción*

Antonio Montes Pérez

A Dari, Albert, Ana, y a mis padres.

Agradecimientos

A la Dra. M. Margarita Puig, por sus enseñanzas y en especial por su paciencia.

A mis compañeros del Servicio de Anestesiología del Hospital del Mar-Esperanza por su colaboración directa e indirecta en este proyecto.

A todo el equipo de enfermería de quirófanos y reanimación del Hospital del Mar.

A Lourdes y Elisa por su amistad.

A Cote por enseñarme los primeros pasos en anestesia y en el tratamiento del dolor.

Al Dr. Escolano y al Dr. Castaño por su ayuda.

A Carmen Castellón, Jordi Vallés y Olga Pol por el apoyo prestado y con frecuencia no reconocido.

Al Dr. Granollers por ser una de las personas que más ha creído en mí.

**TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO POST-OPERATORIO UTILIZANDO
COMBINACIONES DE TRAMADOL Y METAMIZOL: ANALISIS DE LA INTERACCION**

| | |
|---|-----|
| I. INTRODUCCION | 1 |
| 1. MECANISMOS DE LA TRANSMISION Y MODULACION DEL DOLOR | 4 |
| 1.1. Dolor: definición, tipos y características | 4 |
| 1.2. Neuroanatomía | 8 |
| 1.2.1. Sistemas periféricos: nociceptores | 8 |
| 1.2.2. Aferencias nociceptivas al SNC (neuronas de primer orden) | 12 |
| 1.2.3. Neuronas nociceptivas de la médula espinal (neuronas de segundo orden) | 14 |
| 1.2.4. Vías ascendentes | 16 |
| 1.2.5. Mecanismos tálamo-corticales | 18 |
| 1.2.6. Modulación inhibitoria de la nocicepción | 20 |
| 1.3. Neuroquímica | 21 |
| 1.3.1. Mecanismos de activación y modulación de los nociceptores | 22 |
| 1.3.2. Transmisión y modulación de la información nociceptiva en el SNC | 30 |
| 1.4. Plasticidad neuronal | 36 |
| 2. DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO | 42 |
| 2.1. Incidencia y factores implicados en el dolor postoperatorio | 42 |
| 2.2. Causas del tratamiento inadecuado del dolor postoperatorio | 45 |
| 2.3. Respuesta fisiológica al traumatismo quirúrgico: morbilidad postoperatoria | 48 |
| 2.4. Impacto económico | 57 |
| 3. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DEL DOLOR | 62 |
| 3.1. Analgésicos opioides: clasificación | 64 |
| 3.1.1. Tramadol | 66 |
| 3.2. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y analgésicos antitérmicos (A/A): clasificación | 74 |
| 3.1.2. Metamizol | 77 |
| 3.3. Comparación de las principales características de tramadol y de metamizol | 84 |
| 4. MODALIDADES DE TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO | 86 |
| 4.1. Analgesia “pre-emptive” | 86 |
| 4.2. Analgesia balanceada o multimodal | 89 |
| 4.3. Analgesia controlada por el paciente (PCA) | 95 |
| 4.3.1. Fundamentos de la PCA | 96 |
| 4.3.2. Aplicación clínica | 99 |
| 4.3.3. Ventajas y limitaciones | 103 |
| 4.3.4. Utilización de PCA en la histerectomía abdominal | 105 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 5. | INTERACCIONES FARMACOLOGICAS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR | 106 |
| 5.1. | Métodos de evaluación de las interacciones farmacológicas | 110 |
| 5.2. | Análisis de las interacciones | 111 |
| 5.3. | El isoblograma | 113 |
| 5.4. | Método de Chou y Chou | 125 |
| 5.5. | Métodos utilizados para el análisis de la interacción en estudios de analgesia en Humanos | 127 |
| II. | HIPOTESIS Y OBJETIVOS | 133 |
| III. | MATERIAL Y METODOS | 139 |
| 1. | PROTOCOLO PREOPERATORIO | 143 |
| 2. | INTRAOPERATORIO | 146 |
| 3. | PERIODO POSTOPERATORIO | 149 |
| 3.1. | Postoperatorio en sala de reanimación | 149 |
| 3.2. | Postoperatorio en sala de hospitalización | 154 |
| 4. | VARIABLES DEL ESTUDIO | 156 |
| 4.1. | Periodo basal (visita preoperatoria) | 156 |
| 4.2. | Intraoperatorio | 156 |
| 4.3. | Postoperatorio | 157 |
| 5. | ANALISIS DE LOS RESULTADOS | 158 |
| 5.1. | Análisis de los datos | 158 |
| 5.2. | Análisis de las interacciones: | 160 |
| 5.2.1. | Construcción de isoblogramas. Indices de interacción. | 160 |
| 5.2.2. | Método de Chou y Chou. Indices de combinación. | 162 |
| 5.3. | Análisis estadístico de los resultados | 163 |
| IV | RESULTADOS | 167 |
| 1. | PREOPERATORIO | 167 |
| 2. | INTRAOPERATORIO | 168 |
| 3. | POSTOPERATORIO | 170 |
| 3.1. | Tiempo de analgesia de rescate (TAR) | 171 |
| 3.2. | Intensidad del dolor | 171 |
| 3.3. | Alivio del dolor utilizando los distintos tratamientos | 174 |
| 3.4. | Eficacia de los tratamientos | 177 |
| 3.5. | Dosis utilizadas de los distintos tratamientos para obtener el efecto analgesico | 180 |
| 4. | Análisis de la interacción y elaboración de isobolos | 183 |
| 4.1. | Indices de interacción e isoblogramas bidimensionales | 183 |
| 4.2. | Eficacia de los tratamientos y curvas dosis-respuesta | 193 |
| 4.3. | Elaboración de isoblogramas tridimensionales | 200 |
| 5. | Método de Chou y Chou. Indices de combinación | 206 |
| 6. | Efectos secundarios | 209 |

Indice

| | |
|--------------------|-----|
| V. DISCUSION | 217 |
| VI. CONCLUSIONES | 247 |
| VII. ANEXOS | 251 |
| VIII. BIBLIOGRAFIA | 257 |

ABREVIATURAS

| | |
|------------------|--|
| AA | Analgésicos antitérmicos |
| AAE | Aminoácidos excitatorios |
| ACC | Cortex cingulado anterior |
| Ach | Acetilcolina |
| ACTH | Hormona adrenocorticotropica |
| ADH | Hormona antidiuretica |
| ADME | Asta dorsal de la médula espinal |
| AINEs | Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos |
| AL | Anestésico local |
| AMPA | Receptor ionotropico de aspartato y glutamato |
| AMPc | Adenosin monofosfato cíclico |
| ARD | Neuronas de amplio rango dinámico |
| ATP | Adenosina trifosfato |
| BC | Bradicinina |
| BRVM | Bulbo rostral ventromedial |
| CCK | Colecistoquinina |
| C-FOS | Proteína expresada por c-fos |
| c-fos | Protooncogen |
| CGRP | Péptido relacionado con el gen de la calcitonina |
| COX | Ciclooxigenasa |
| DE | Dosis efectiva |
| EEM | Error estándar de la media |
| E _{max} | Efecto máximo |
| EP | Receptor para prostanoides |
| EVA | Escala visual analógica |
| FCN | Factor de crecimiento nervioso |
| FDA | Food and Drugs Administration |
| GABA | Acido γ aminobutirico |
| GH | Hormona de crecimiento |

| | |
|-------------------|---|
| 5-HT | 5-hidroxitriptamina (serotonina) |
| 5-HT ₁ | Subtipo de receptor de serotonina |
| 5-HT ₂ | Subtipo de receptor de serotonina |
| 5-HT ₃ | Subtipo de receptor de serotonina |
| i.c.v. | Intracerebroventricular |
| i.m. | Intramuscular |
| i.p. | Intraperitoneal |
| i.v. | Intravenoso |
| I.I. | Indice de interacción |
| I.C. | Indice de combinación |
| IASP | International Association for the Study of Pain |
| IL | Interleukinas |
| IMAO | Inhibidor de la monoaminoxidasa |
| kg | Kilogramo |
| K _i | Constante de afinidad |
| L | Litro |
| mDEG | Receptor para estímulos mecánicos |
| MEAC | Concentración analgésica mínima efectiva |
| mg | Miligramo |
| mGluR | Receptores metabotrópicos del glutamato |
| ml | Mililitro |
| MTZ | Metamizol |
| ng | Nanogramo |
| NA | Noradrenalina |
| NE | Neuronas nociceptivas específicas |
| NGF | Factor de crecimiento nervioso |
| NK | Receptor de la sustancia P |
| NMDA | Receptor ionotrópico de aspartato y glutamato |
| NMR | Núcleo magno del rafe |
| NO | Oxido nítrico |
| NOS | NO sintetasa |
| NPY | Neuropeptido Y |

| | |
|------------------|--|
| NR | Neuronas nocirreceptoras |
| NT | Neurotensina |
| OMS | Organización mundial de la salud |
| PCA | Analgesia controlada por el paciente |
| PCC | Cortex cingulado posterior |
| PF | Cortex prefrontal |
| PG | Prostaglandinas |
| PGI ₂ | Prostaciclina |
| PK | Proteinkinasa |
| PKC | Proteinkinasa C |
| RO | Receptores opioides |
| RVB | Región rostral y ventromedial |
| s.c. | Subcutáneo |
| SGPA | Sustancia gris periacueductal |
| SNC | Sistema nervioso central |
| SNP | Sistema nervioso periférico |
| SNS | Canales específicos para sodio |
| SOE | Sistema opioide endogeno |
| SP | Sustancia P |
| TAR | Tiempo de la analgesia de rescate |
| TNF | Factor de necrosis tumoral |
| TRM | Tramadol |
| TSH | Hormona tiro-estimulante |
| TTXr | Canales de sodio resistentes a tetrodotoxina |
| TTXs | Canales de sodio sensibles a tetrodotoxina |
| UDA | Unidad de dolor agudo |
| VPI | Núcleo ventro postero inferior del tálamo |
| VPL | Núcleo ventro postero lateral del tálamo |
| VR1 | Receptor vanilloide |
| VRL1 | Receptor vanilloide |

I. Introducción

I.- INTRODUCCION

El dolor agudo postoperatorio aparece como consecuencia de la lesión quirúrgica y constituye uno de los principales factores que demoran la recuperación funcional del paciente y el alta hospitalaria. El tratamiento del dolor, junto con la disminución del estrés per-operatorio, la rehabilitación y la nutrición precoces, disminuyen la morbi-mortalidad postoperatoria y forman la base del manejo actual del paciente quirúrgico. Sin embargo, aun a pesar de disponer de amplios conocimientos sobre la patofisiología del dolor agudo postoperatorio y de fármacos eficaces para su tratamiento, aproximadamente la mitad de los pacientes refieren dolor moderado-intenso en el periodo postoperatorio. Este hecho ha sido puesto de manifiesto recientemente mediante una encuesta realizada a escala nacional por nuestro grupo¹ en que se demuestra un tratamiento o control inadecuado del dolor postquirúrgico. Se han identificado diversos factores que participan o son responsables del tratamiento insuficiente del dolor postoperatorio en nuestro medio: la falta de información de los profesionales sanitarios y del paciente sobre las consecuencias del dolor, la ausencia de personal para la evaluación y tratamiento del dolor, y los prejuicios que conlleva el uso de opioides.

Para el tratamiento farmacológico del dolor agudo postoperatorio disponemos de tres grupos de analgésicos: los anestésicos locales (AL) utilizados para la infiltración local de la herida y/o para obtener bloqueos nerviosos centrales y periféricos; los analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) y los antitérmicos-analgésicos (A/A); y los opioides. En la mayoría de casos, estos fármacos administrados individualmente a dosis altas, son capaces de controlar el dolor postoperatorio; sin embargo las dosis requeridas para obtener una analgesia eficaz inducen efectos indeseables incompatibles con el bienestar del paciente. Para solventar el problema se introduce la *analgesia balanceada multimodal* que consiste en la asociación o administración simultánea de dos o más analgésicos, lo que permite disminuir las dosis de cada uno de los fármacos y de esta forma mantener una analgesia eficaz a la vez que disminuyen los efectos secundarios.

La analgesia balanceada se emplea con éxito en la clínica humana en el tratamiento del dolor agudo y crónico; sin embargo la mayor parte de asociaciones se utilizan de forma empírica, puesto que en la mayoría de casos, se desconoce si los fármacos administrados interactúan (o no) entre ellos. Cuando dos o más fármacos se administran simultáneamente pueden presentar una acción independiente en cuyo caso sus efectos serán aditivos; sin embargo puede ocurrir que el efecto observado sea mayor (sinergia) o menor (antagonismo) que la suma de los efectos de los agentes individuales y en estos casos podemos asumir que existe una interacción entre ambos. Puesto que las interacciones entre fármacos se producen tanto para los efectos beneficiosos (analgesia en nuestro caso), como indeseables, la evaluación de la presencia y tipo de interacción, adquiere relevancia clínica. El análisis o evaluación de las interacciones en el hombre es compleja, puesto que requiere un diseño experimental preciso y la obtención de relaciones dosis-respuesta, lo que resulta difícil en la clínica humana. Sin embargo existen datos que provienen de la experimentación animal, que sirven de base para el uso de asociaciones de analgésicos en el hombre. En estos estudios, uno de los métodos más utilizados para el análisis de las asociaciones son los isobogramas, que son representaciones gráficas de dosis isoeffectivas (para un efecto determinado) de cada uno de los fármacos utilizados individualmente y combinados. Este tipo de análisis permite conocer si existe interacción, de que tipo es y cual es su magnitud. Sin embargo realizar este tipo de estudios es especialmente complejo en analgesia en humanos, por ser el dolor una variable continua y de difícil evaluación.

En el presente trabajo hemos evaluado la posible interacción entre dos analgésicos (el tramadol y el metamizol), utilizados en el tratamiento del dolor agudo post-histerectomía mediante la técnica analgésica de *analgesia controlada por el paciente* (PCA). Nuestra hipótesis de trabajo es que las pacientes se administrarán analgésicos mediante PCA hasta conseguir un nivel de analgesia eficaz, independientemente de si disponen (en el cassette de la PCA) de los analgésicos individuales o combinados. Con la evaluación de las dosis requeridas de cada fármaco y de sus combinaciones (dosis iso-effectivas) se podrán elaborar

isobogramas que nos permitirán establecer si existe o no interacción, tanto en lo que respecta a los efectos beneficiosos como a los indeseables.

Los fármacos utilizados en el presente estudio se han seleccionado basándose en sus características farmacológicas y su amplia utilización como analgésicos en el periodo postoperatorio. Introduciremos a continuación los conocimientos disponibles referentes a la transmisión/modulación del dolor, así como los referentes a los fármacos utilizados en la actualidad para su tratamiento.

1. MECANISMOS DE LA TRANSMISION Y MODULACION DEL DOLOR

1.1. DOLOR: DEFINICION, TIPOS Y CARACTERISTICAS

Dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor como: "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión tisular real o potencial, o que se describe como ocasionada por dicha lesión" ². Esta definición aceptada de forma universal considera en primer lugar que el dolor no es una experiencia puramente nociceptiva (sensorial), sino que incluye además componentes emocionales y subjetivos inseparables de la sensación dolorosa; en segundo lugar esta definición evita decir claramente que el dolor está producido únicamente por el daño tisular, pudiendo aparecer sin causa somática que lo justifique. Los criterios de clasificación del dolor son múltiples, y en la Tabla I se incluyen los más relevantes. Comentaremos en el texto algunos aspectos del dolor que pueden tener relevancia en el presente trabajo.

Tabla I

Criterios de clasificación del dolor

| Criterio | Clasificación |
|-----------------|---|
| Duración | Agudo, crónico |
| Etiología | No-neoplásico, neoplásico, inflamatorio |
| Mecanismo | Nociceptivo (somático, visceral), neuropático |
| Localización | Localizado, difuso |
| Intensidad | Leve, moderado, intenso |
| Calidad | Urente, lanzinante, punzante, quemante |

Dolor agudo y dolor crónico

La diferenciación entre dolor agudo y crónico se basa tanto en el factor tiempo, como en los mecanismos fisiopatológicos que originan el dolor³. El

dolor agudo es la consecuencia inmediata de la activación de los sistemas nociceptivos; se manifiesta generalmente después de una lesión tisular somática o visceral, es autolimitado y desaparece habitualmente con la lesión que lo originó. Tiene una función de protección biológica al actuar como una señal de “alarma” a nivel del tejido lesionado. Los síntomas psicológicos asociados son escasos y habitualmente limitados a una ansiedad leve. Se trata de un dolor de naturaleza nociceptiva y que aparece por una estimulación química, mecánica o térmica de nociceptores específicos.

El dolor crónico, sin embargo, no posee una función protectora, y más que un síntoma de una lesión, puede considerarse en sí mismo una enfermedad. Se ha definido como un dolor que persiste al menos un mes después de la lesión causal, pudiendo perpetuarse por un periodo de tiempo prolongado después de dicha lesión e incluso en ausencia lesión periférica. El dolor crónico suele ser refractario a múltiples tratamientos y está asociado a numerosos síntomas psicológicos: depresión, ansiedad, miedo, insomnio y alteraciones del comportamiento, en especial de las relaciones sociales.

Dolor nociceptivo y dolor neuropático

En función de los mecanismos neurofisiológicos que originan el dolor, se definen dos tipos distintos, el **nociceptivo** y el **neuropático**. El **dolor nociceptivo**, también denominado dolor “normal” o “fisiológico”, se produce como consecuencia de una lesión somática o visceral y en la mayoría de individuos forma parte de la reacción normal frente a dicha lesión. El dolor somático se origina por una lesión a nivel de la piel, los músculos, ligamentos, articulaciones o huesos. Se caracteriza por ser un dolor bien localizado, circunscrito a la zona dañada, y que no suele acompañarse de reacciones vegetativas (náuseas, vómitos, diaforesis...). El dolor visceral se origina por la lesión de órganos internos, aunque en condiciones fisiológicas, no todas las vísceras manifiestan dolor en respuesta a estímulos nocivos. El dolor visceral se caracteriza por ser difuso y extenderse a otros territorios alejados del órgano lesionado. Con frecuencia se localiza en una superficie del organismo

distante de la víscera que lo origina (por ejemplo el dolor en la extremidad superior izquierda en la angina de pecho), y en estos casos se denomina dolor referido. Se acompaña con frecuencia de reacciones vegetativas.

El **dolor neuropático**, llamado también “anormal” o “patológico”, aparece en una minoría de individuos y es el resultado de una lesión y alteración de la transmisión de la información nociceptiva a nivel del Sistema Nervioso Periférico (SNP) o Central (SNC). En este caso no existe relación causal entre la lesión tisular y el dolor. Una de sus principales características, que se puede considerar patognomónica, es la presencia de *alodinia*, es decir la aparición de dolor frente a estímulos que habitualmente no son dolorosos; así por ejemplo en pacientes con neuralgia post-herpética, el roce de las sábanas sobre la zona afectada, produce dolor. Otros ejemplos de dolor neuropático son las radiculopatías, la neuralgia del trigémino, el dolor de miembro fantasma, los síndromes de dolor regional complejo y distintas neuropatías periféricas (diabética, urémica).

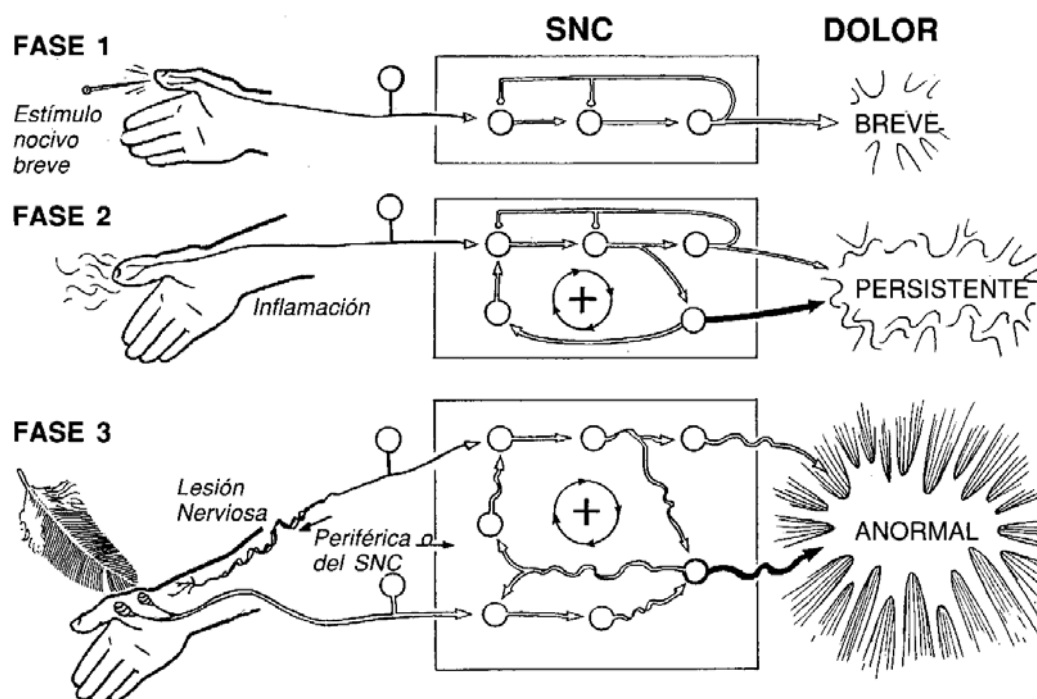
El dolor nociceptivo y el dolor neuropático representan los dos extremos de una amplia sucesión de eventos que se integran a nivel del sistema nervioso⁴⁻⁶. En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre lesión y dolor; sin embargo, estímulos nociceptivos muy intensos, prolongados o repetitivos, inducen alteraciones en este equilibrio dando lugar a variaciones en la intensidad y duración de las respuestas nociceptivas. Estos cambios son habitualmente temporales ya que el sistema tiende a restaurar el equilibrio, pero en algunos pacientes aparecen cambios persistentes en la integración de la información nociceptiva y como consecuencia, se pierde toda relación entre lesión tisular y dolor.

En base a las características del estímulo nociceptivo y la respuesta al mismo, se han descrito tres fases o tipos de dolor, que se producen por mecanismos neurofisiológicos diferentes⁶. El dolor de “fase 1” es aquel que aparece tras un estímulo nocivo breve, señala o indica la presencia de una lesión tisular y es una sensación necesaria para la supervivencia del individuo. Las vías y mecanismos de transmisión implicados pueden sufrir una

modulación inhibitoria a distintos niveles, hasta alcanzar la corteza cerebral (Figura 1). En esta fase existe una correlación estrecha entre los cursos temporales del estímulo nocivo y la sensación dolorosa.

Figura 1

Representación esquemática de los posibles mecanismos implicados en la transmisión del dolor en relación a las características del estímulo nociceptivo. (Modificado de Cerveró F y cols, 1995³)



El dolor de la “fase 2” aparece como respuesta a estímulos prolongados que producen lesión tisular e inician procesos inflamatorios y muestra la capacidad de respuesta o “adaptación” del sistema nervioso frente a una agresión que requiere un proceso de curación y cicatrización. El mecanismo de transmisión de este tipo de dolor es distinto al de “fase 1”, ya que la transmisión nociceptiva experimenta dos cambios importantes. Por una parte, la presencia de factores tisulares liberados por el proceso inflamatorio causa una sensibilización de los nociceptores periféricos, lo que produce una disminución

del umbral de excitación y un aumento de las descargas de las vías aferentes. Estos cambios originan a nivel del SNC, un aumento de la excitabilidad neuronal y la puesta en marcha de mecanismos de amplificación de las respuestas. Como consecuencia, se pierde la estrecha correlación entre la intensidad del estímulo y magnitud de la respuesta (dolor), persistiendo el dolor aun en ausencia de nueva lesión tisular. Los dolores de la “fase 3” corresponden a estados dolorosos anormales, debidos generalmente a lesiones de los nervios periféricos o del SNC y se caracterizan por la falta de relación entre lesión y dolor. Los dolores de las “fases 1 y 2” son debidos a estímulos nocivos de corta duración o a lesiones periféricas, mientras que los dolores de “fase 3” son síntoma de enfermedad neurológica y aparecen como dolores espontáneos provocados por estímulos inocuos o dolores intensos ante estímulos nocivos de baja intensidad. En esta fase el sistema nociceptivo se comporta de forma anómala ya sea por alteraciones intrínsecas a nivel del SNC o por descargas repetidas de origen periférico. Teniendo en cuenta que el dolor nociceptivo y el dolor neuropático tienen un procesamiento diferente, las actitudes terapéuticas que se utilizan son también distintas, aunque en ambos casos se intentan prevenir los cambios a nivel del SNC (característicos de las “fases 2 y 3”) que puedan aparecer como consecuencia de la lesión periférica⁵.

1.2. NEUROANATOMIA

1.2.1. SISTEMAS PERIFERICOS: NOCICEPTORES

En la mayor parte de los órganos y sistemas del organismo existe un grupo especial de receptores sensoriales a los que se conoce como nociceptores (abreviación del término noci-receptor). La característica esencial de un nociceptor es su capacidad para diferenciar entre estímulos inocuos y estímulos nocivos. Esto es debido al hecho de que los nociceptores son capaces de activarse frente a estímulos de una determinada intensidad,

mientras que no responden o responden irregularmente a estímulos de intensidad baja. El umbral de estimulación de los nociceptores no es constante, sino que depende del tejido donde se encuentre el nociceptor⁶. Debido a su capacidad de responder a estímulos dolorosos, los nociceptores han sido llamados también “receptores del dolor”, sin embargo no todos los tipos de dolor se deben a la activación de este grupo de receptores, por lo en el presente trabajo utilizaremos el término “nociceptores” y no el de “receptores del dolor”. Los nociceptores son las terminaciones periféricas de las fibras aferentes sensoriales primarias. En función de su localización y de sus distintas características, se distinguen tres grupos de nociceptores: cutáneos, musculares - articulares, y viscerales.

Nociceptores cutáneos

Hasta el momento han sido los más estudiados por su accesibilidad. Presentan tres propiedades fundamentales:

- a) Un alto umbral a la estimulación cutánea, es decir se activan sólo frente a estímulos nocivos intensos.
- b) Capacidad para codificar de forma precisa la mayor o menor intensidad de los estímulos nocivos.
- c) Falta de actividad espontánea en ausencia de un estímulo nocivo previo.

Existen dos tipos fundamentales de nociceptores cutáneos en función de la velocidad de conducción de las fibras aferentes: los nociceptores A- δ , que son las terminaciones sensoriales de fibras mielínicas de pequeño diámetro, con velocidades de conducción entre 5 y 30 metros/segundo. Se localizan en las capas superficiales de la dermis, con ramificaciones que se extienden hasta la epidermis. Responden casi exclusivamente a estímulos mecánicos con umbrales mucho más altos que los de los mecanorreceptores de bajo umbral, cuya activación está relacionada con el tacto. Los nociceptores A- δ responden especialmente al pinchazo y al pellizco aplicados a la piel, o a la penetración de objetos punzantes. El segundo tipo de nociceptor se denomina de tipo C y son las terminaciones nerviosas de fibras aferentes amielínicas con velocidades de

conducción inferiores a 1,5 metros/segundo. Son simples terminaciones libres en la dermis y responden a estímulos nocivos mecánicos, térmicos o químicos. También se activan por sustancias liberadas por el daño tisular, como la bradicinina, la histamina, la acetilcolina y el potasio. Por su capacidad de respuesta a una gran variedad de estímulos nocivos se les ha denominado “nociceptores polimodales”. Existe un grupo particular de nociceptores denominados “silenciosos”, que sólo se activan tras la lesión tisular, y en estas condiciones responden frente a una gran variedad de estímulos.

Nociceptores musculares y articulares

En el ámbito muscular los nociceptores son terminaciones de fibras A- δ (que a este nivel reciben el nombre de fibras del grupo III) y de fibras C (llamadas fibras del grupo IV). Las fibras del grupo III se activan por potasio, bradicinina, serotonina y a contracciones sostenidas del músculo. Las fibras del grupo IV responden a estímulos tales como la presión, el calor y la isquemia muscular. Existen además fibras (Ia, Ib y II) situadas a nivel de los husos musculares que detectan la contracción muscular y están implicadas en la regulación cardiovascular durante el ejercicio.

Las articulaciones están inervadas por fibras aferentes amielínicas (grupo IV) y mielínicas (grupo III). Están localizados a nivel de la cápsula articular, los ligamentos, el periostio y la grasa articular, pero no en el cartílago. En base a su respuesta frente a la presión y los movimientos articulares, estos nociceptores se clasifican en cinco categorías: 1-2) de bajo umbral, que se activan por movimientos y presiones normales; 3) de alto umbral, que se activan exclusivamente por movimientos-presiones que exceden el rango habitual de movimiento de la articulación; 4) de respuesta sólo a presiones elevadas pero no al movimiento; 5) sin respuesta alguna a cualquier tipo de estímulo mecánico en una articulación normal (“nociceptores silenciosos”). Además se estimulan en presencia de mediadores liberados por el daño tisular y pueden ser sensibilizados por la inflamación local de la articulación⁷.

Nociceptores viscerales

Son los nociceptores menos conocidos, por la dificultad en su estudio a causa de su escasa accesibilidad. Se ha demostrado la existencia de dos tipos: unos de elevado umbral, que responden únicamente a estímulos nociceptivos intensos y se encuentran en el corazón, esófago, sistema biliar, intestino delgado, colon, uréter, vejiga urinaria y útero. El segundo tipo de nociceptores viscerales (no específicos) puede responder tanto a estímulos inocuos como nocivos, y se han descrito en el corazón, esófago, testículos, colon y vejiga urinaria. El dolor agudo visceral, como por ejemplo el del cólico biliar, se inicia por la activación de los nociceptores de alto umbral. Sin embargo, una estimulación visceral más prolongada, como la originada por la hipoxia y la inflamación tisular, produce una sensibilización tanto de los nociceptores de alto umbral, como de los receptores sensoriales no específicos, que en estas circunstancias responden a estímulos nocivos⁶. La mayor parte de los nociceptores viscerales son terminaciones libres de fibras aferentes amielínicas, y se piensa que participan en las sensaciones generadas por la isquemia cardiaca, la irritación del árbol traqueobronquial, la congestión y el embolismo pulmonares, las lesiones testiculares, los cólicos renales y biliares, y en el dolor del trabajo de parto.

Todas estas terminaciones nerviosas (nociceptores) no sólo tienen una función receptora, sino que también son capaces de liberar neurotransmisores por “activación antidrómica”, entre ellos encontramos: la sustancia P (SP), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), y el glutamato. Estas sustancias se liberan en la cercanía de los vasos sanguíneos de pequeño calibre e inducen vasodilatación y extravasación plasmática, con la aparición de edema. Más adelante se expondrán las sustancias implicadas en este proceso.

Los nociceptores transforman, por tanto, estímulos locales (químicos, mecánicos y térmicos) en potenciales de acción que se transmiten mediante las fibras sensoriales aferentes primarias hacia el SNC.

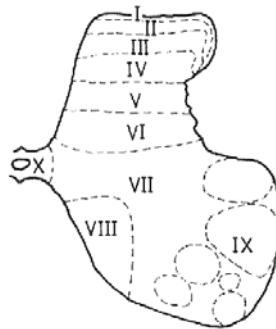
1.2.2. AFERENCIAS NOCICEPTIVAS AL SNC (neuronas de primer orden)

Las fibras aferentes primarias que contienen los nociceptores periféricos tienen sus cuerpos celulares en los ganglios raquídeos o ganglios de la raíz dorsal, alcanzando sus ramas centrales la médula espinal a través de las raíces dorsales y terminando en la sustancia gris del asta posterior. Por tanto la primera neurona de las vías de transmisión del dolor, tiene una terminación en la periferia, el cuerpo en el ganglio raquídeo y la terminación central en el asta posterior de la médula espinal. Utilizando técnicas de marcaje neuronal intracelular se han podido identificar las terminaciones centrales de las fibras sensoriales aferentes, obteniendo los patrones anatómicos de distribución en el asta posterior de la médula y observando que esta distribución depende en gran medida de las propiedades funcionales de los nociceptores periféricos. La localización anatómica de los distintos tipos de neuronas y de las terminaciones de las fibras aferentes en la médula espinal, se ha establecido de forma convencional según el esquema laminar de Rexed (Figura 2). La sustancia gris está dividida en diez láminas o capas: las seis primeras (láminas I a VI) forman el asta posterior de la médula espinal, aunque funcionalmente la lámina X, situada alrededor del canal central, también puede ser incluida.

Las terminales centrales de la primera neurona siguen un patrón característico en función del tipo de nociceptor que contienen (Figura 2). Las fibras aferentes mielínicas de grueso calibre ($A\beta$) que contienen a nivel periférico mecanorreceptores cutáneos de bajo umbral, terminan en las láminas III, IV, V (conjunto que forma el denominado "nucleus proprius") y en la porción dorsal de la lámina VI. Las fibras $A\delta$ terminan fundamentalmente en las láminas I (zona marginal) y V, mientras que las fibras de tipo C terminan casi exclusivamente en la lámina II, aunque algunas terminan en la zona ventral de la lámina I y en la zona dorsal de la lámina III. Las fibras de los nociceptores musculares y articulares sinapsan en las láminas I, V y VI, mientras que las fibras de los nociceptores C viscerales lo hacen las láminas I, V y X, y algunas en la lámina V contralateral⁶. Aparentemente la lámina II (también denominada sustancia gelatinosa de Rolando) recibe únicamente terminaciones de nociceptores cutáneos de fibras C⁸.

Figura 2

Fibras aferentes y eferentes a nivel de la médula espinal



| FIBRAS AFERENTES | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|----|---|--------------------|---|----|---------|----|----|-----------------|-----|-----------------|----|------|
| PIEL | | | | | | MUSCULO | | | | | VISCERA | | |
| Mecano - Receptores | | | Termo - Receptores | | | Huso | | | Noci - Ceptores | | Noci - ceptores | | |
| Aβ | Aδ | C | Aδ | C | Aδ | C | Ia | Ib | II | III | IV | Aβ | Aδ C |

| FIBRAS EFERENTES | | | | | |
|------------------|---|---|---|---|---|
| C | S | S | S | S | S |
| P | C | T | R | M | B |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|---|
| | Δ | | Δ | Δ | Δ | | | | Δ | Δ | | | Δ |
| | | Δ | Δ | | Δ | | | | | | | | |
| Δ | Δ | | | | | | | | | | | | |
| Δ | Δ | | | | | | | Δ | | | | | |
| Δ | Δ | | Δ | Δ | Δ | | Δ | Δ | Δ | Δ | | | Δ |
| Δ | Δ | | | | | Δ | Δ | Δ | | | | | |
| | | | | | | Δ | Δ | Δ | | | | | Δ |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | Δ | | Δ | | | | | |
| | | | | Δ | Δ | | | | | | Δ | | |

| | | | | | | | | | | | | | |
|------|---|---|---|---|---|---|--|--|--|--|--|---|---|
| I | | o | o | o | o | o | | | | | | | |
| II | | | | | | | | | | | | | |
| III | o | o | | | | | | | | | | | |
| IV | o | o | o | | | | | | | | | o | |
| V | | o | o | o | o | o | | | | | | | |
| VI | | | | | | | | | | | | | o |
| VII | | | o | o | o | o | | | | | | | |
| VIII | | | o | o | | o | | | | | | | |
| IX | | | | | | | | | | | | | |
| X | | | o | o | | | | | | | | | |

La figura muestra la organización laminar de la sustancia gris de la médula (arriba), los patrones de terminación de las fibras aferentes primarias (izquierda) y la localización de los cuerpos celulares que dan origen a las vías sensoriales ascendentes (derecha). Las Δ / o indican la población de fibras que terminan (Δ) o proyectan (o) a partir de una determinada lámina de Rexed. CP: columnas posteriores; SC: fascículo espino-

cervical; ST: fascículo espino-talámico; SR: fascículo espino-reticular; SM: fascículo espino-mesencefálico; SB: fascículo espino-cerebeloso. (Modificado de Cerveró F y cols, 1995³).

En resumen podemos decir que las terminaciones centrales de la primera neurona sensorial, presentan una distribución anatómica definida en función de la localización del nociceptor (cutánea, visceral o músculo-articular) y del tipo de fibra (A δ o C) que transmite o vehiculiza el estímulo.

1.2.3. NEURONAS NOCICEPTIVAS DE LA MEDULA ESPINAL (neuronas de segundo orden)

La mayor parte de las neuronas nociceptivas de la médula espinal se encuentran situadas en las zonas donde terminan las fibras sensoriales aferentes primarias: láminas I, II, IV, VI y especialmente en la lámina V. Tradicionalmente se han considerado dos grupos de neuronas nociceptivas teniendo en cuenta las características de sus aferencias cutáneas:

- a) De clase II: neuronas activadas tanto por estímulos aferentes de bajo umbral (no nociceptivos), así como por aferencias nociceptivas; por este motivo también se les denomina multirreceptoras o de amplio rango dinámico (ARD).

- b) De clase III: neuronas activadas exclusivamente por aferencias nociceptivas; también denominadas nocirreceptoras (NR) o nociceptivas específicas.

Las neuronas activadas exclusivamente por fibras aferentes de bajo umbral se denominan mecanorreceptoras o de clase I.

Neuronas de clase II (ARD)

La mayoría de estas neuronas se encuentran en las capas profundas del asta posterior (IV, V y VI), y en menor proporción en las capas superficiales (I, II). Reciben aferencias excitatorias de numerosos tipos de receptores sensoriales cutáneos, musculares y viscerales. Son incapaces de distinguir entre estímulos inoocuos de estímulos nocivos. Además carecen de la capacidad de localización precisa de los estímulos periféricos, ya que poseen campos receptores muy amplios al recibir información de un elevado número de nociceptores. Poseen la propiedad de sensibilizarse frente a estímulos repetidos, a diferencia de las neuronas sensoriales (clase I) que tienden a desensibilizarse con la estimulación repetida.

Neuronas de clase III (NR)

Se encuentran principalmente en la lámina I, y en menor número en la V. Responden exclusivamente a la activación de aferencias nociceptivas, por lo que tienen un papel importante en la señalización del carácter nocivo de un estímulo. Poseen campos receptores limitados por lo que participan en los procesos de localización fina de los estímulos periféricos nocivos.

Interneuronas intrínsecas espinales

A nivel de la sustancia gelatinosa (lámina II) se encuentran células que por una parte sinapsan o conectan con aferencias primarias (tanto nociceptivas como no nociceptivas) y por otra con neuronas de segundo orden situadas sobre todo en la lámina I. Habitualmente estas interneuronas se inhiben por estímulos de elevada intensidad y en cambio se estimulan por el tacto. Aunque algunas participan en la transmisión excitatoria, en su mayoría parecen estar implicadas en la inhibición de otras neuronas nociceptivas.

Otras células del asta posterior de la medula

En las láminas VI y VII existen una gran densidad de “células complejas”, que se caracterizan por poseer grandes campos receptores, con

frecuencia bilaterales y que se activan o se inhiben en función del tipo de estímulo (Tabla II).

Tabla II

Características de las diferentes neuronas del asta posterior implicadas en la transmisión nociceptiva. (Modificado de Sorkin LS, 1997⁹).

| Tipo de célula | Localización Predominante | Tacto ligero | Pinchazo Presión | Tamaño del campo receptor |
|---------------------|---------------------------|---------------|------------------|---------------------------|
| NR | Lámina I | Sin respuesta | ↑↑↑ | Pequeño |
| ARD | Lámina V | ↑ | ↑↑↑ | Mediano |
| Complejas | Lámina VI-VII | ↑↑↑ | ↑↑↑ y ↓ | Grande |
| S Gelatinosa | Lámina II | ↓↓ o ↑↑ | ↓↓ o ↑↑ | Pequeño |

NR = nocirreceptoras; ARD = amplio rango dinámico

↑ a ↑↑↑ = excitación leve a intensa; ↓ a ↓↓↓ = inhibición leve a intensa

1.2.4. VIAS ASCENDENTES

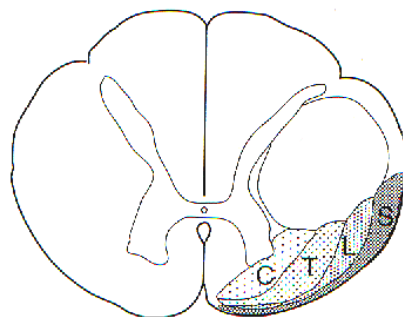
Estudios morfológicos, electrofisiológicos y más recientemente estudios utilizando imagen funcional¹⁰ han podido demostrar la presencia de un gran número de “vías ascendentes nociceptivas”, cuya contribución específica a la transmisión del dolor permanece en muchos casos aún por definir. Una gran proporción de las neuronas nociceptivas de la médula espinal envía sus axones a centros supraespinales, bulbares y talámicos, siendo los más importantes el complejo medular reticular, el complejo reticular mesencefálico, la sustancia gris periacueductal y el núcleo ventroposterolateral del tálamo. La mayor parte de esta información nociceptiva se transmite por vías cruzadas ascendentes, situadas en la región anterolateral de la médula espinal, aunque existen fibras

que ascienden ipsilateralmente (Figura 3). Los fascículos mejor definidos anatómicamente son el espino-talámico, el espino-reticular y el espino-mesencefálico, aunque la mayor parte de vías espinales ascendentes contienen axones de neuronas nociceptivas.

Estudios realizados en animales muestran que las neuronas de la lámina I (sobre todo nociceptivas específicas, NR) establecen conexiones a nivel medular con el sistema simpático toraco-lumbar y participan en los reflejos somato-simpáticos. También establecen conexiones con las neuronas de la médula ventro-lateral y con la porción caudal del núcleo del tracto solitario, dos zonas implicadas en la regulación cardiorespiratoria; otras proyecciones se dirigen al área lateral parabraquial del mesencéfalo y a la sustancia gris ventrolateral periaqueductal (SGPA), cuya activación origina reacciones cardiovasculares “de conservación”, como son una disminución en la presión arterial, inmovilidad, hiporeactividad, etc ¹¹.

Figura 3

Distribución de las vías nociceptivas ascendentes en la región anterolateral de la médula.



Distribución somatotrópica de los axones procedentes de los dermatomas sacros (S), lumbares (L), torácicos (T) y cervicales (C). (Modificado de Villanueva y cols, 1999¹¹).

Las neuronas de las láminas profundas del asta posterior (especialmente neuronas de ARD) proyectan sobre todo hacia el área reticular del mesencéfalo y otras áreas implicadas en respuestas motoras y somatosensoriales. Otros fascículos implicados en la transmisión / modulación nociceptiva se sitúan a nivel de la sustancia blanca medular, el funículo dorsolateral descendente (con funciones antinociceptivas), y las columnas dorsales especialmente relacionadas con la transmisión del dolor de origen visceral. La idea de “tractos” o “fascículos” como vías medulares que transmiten unidireccionalmente los estímulos nociceptivos es un concepto relativamente obsoleto ya que trabajos recientes sugieren la presencia de múltiples conexiones capaces de transmitir información en sentido bidireccional¹¹.

1.2.5. MECANISMOS TALAMO-CORTICALES

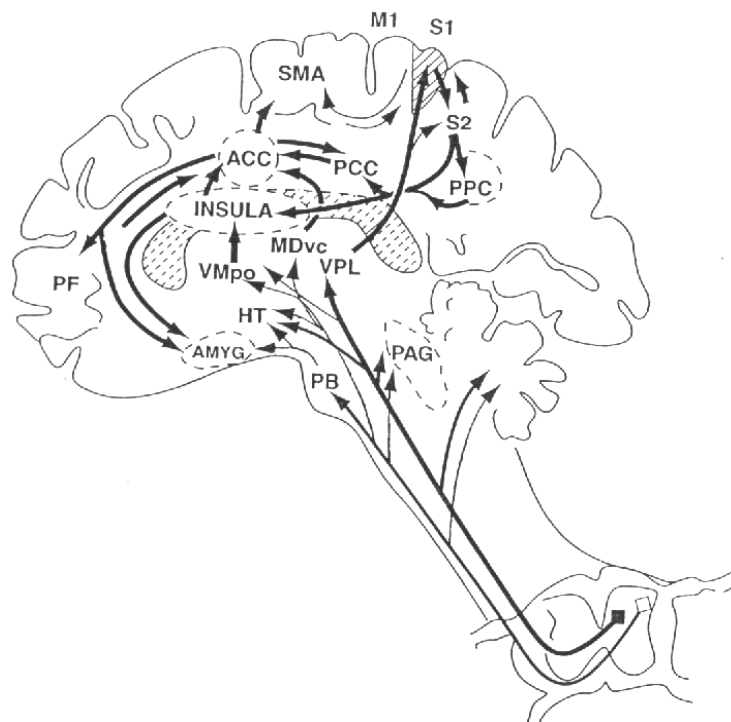
La sensación de dolor incluye o comprende dos componentes: el discriminativo-sensorial y el afectivo. Los elementos discriminativo-sensoriales están integrados a nivel del complejo ventro-basal del tálamo y la corteza somatosensorial (áreas S1 y S2), zonas que poseen neuronas nociceptivas con características similares a las de la médula espinal, con propiedades que permiten clasificarlas dentro de las clases II y III (multirreceptoras o de ARD y nocirreceptoras). El componente afectivo de la sensación dolorosa podría estar localizado en los núcleos talámicos mediales y zonas de la corteza que incluyen las regiones prefrontales y especialmente la corteza supraorbital. Tradicionalmente se había considerado que la integración final de los componentes discriminativo-sensorial y afectivo del dolor ocurría a nivel subcortical, sobre todo en el tálamo y núcleos diencefálicos subtalámicos.

Recientemente se ha podido demostrar que también existen centros corticales que participan en esta integración final, llegando la información desde el tálamo hasta la corteza cerebral a través de neuronas específicas¹². Respecto al componente discriminativo-sensorial, una de las proyecciones más

importantes parece ser la que va desde los núcleos del tálamo ventroposterior lateral y ventroposterior inferior hasta las áreas corticales S1 y S2, que a su vez están interconectadas con áreas visuales, auditivas, de aprendizaje y memoria¹² (Figura 4).

Figura 4

Vías ascendentes y estructuras subcorticales y corticales implicadas en la transmisión nociceptiva.



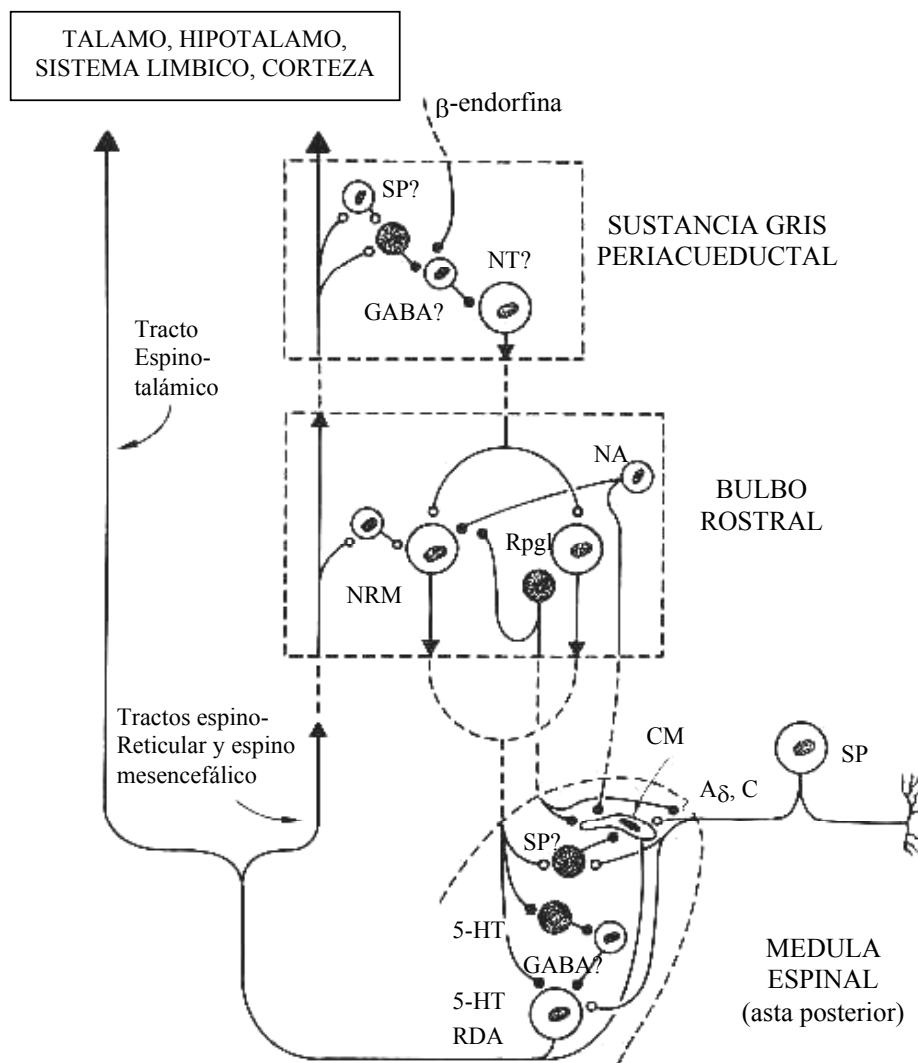
PAG (sustancia gris periacueductal). PB (núcleo parabraquial de la protuberancia). VMpo (parte ventromedial del complejo posterior). MDvc (parte ventrocaudal del núcleo medio-dorsal). VPL (núcleo ventro-posterior lateral). ACC (cortex cingulado anterior). PCC (cortex cingulado posterior). HT (hipotálamo). S1, S2 (áreas somatosensoriales corticales). PPC (complejo parietal posterior). SMA (área motor suplementaria). AMYG (amígdala). PF (cortex prefrontal). (Modificado de Price DD, 2000¹²).

1.2.6. MODULACIÓN INHIBITORIA DE LA NOCICEPCIÓN

Los estímulos nociceptivos activan simultáneamente mecanismos de modulación inhibitoria situados a nivel periférico, espinal y supraespinal. Desde un punto de vista morfológico, los sistemas inhibitorios mejor caracterizados son aquellos que se encuentran a nivel del asta dorsal de la médula espinal (ADME) donde se han caracterizado neuronas intrínsecas espinales inhibitorias, así como fibras descendentes de proyección supraespinal responsables de la modulación inhibitoria de la nocicepción (figura 5).

Figura 5

Esquema de las vías aferentes y eferentes de la sensibilidad dolorosa



Esquema de las vías aferentes de la sensibilidad dolorosa, las vías eferentes que la controlan y localización de neuronas y terminaciones de carácter opioide (neurona punteada) a diversos niveles. Los círculos blancos son de carácter excitador y los negros de carácter inhibitor. NA: noradrenalina; NT: neurotensina; SP: sustancia P; ARD: células amplio rango dinámico; Rpgl: núcleo reticular paragigantocelular; NMR: núcleo magnus del rafe; CM: célula marginal en lámina 1.

Diversos sistemas endógenos de proyección supraespinal modulan la información nociceptiva aferente. El sistema de control inhibitorio descendente mejor caracterizado es el que desde la sustancia gris periacueductal (SGPA), la formación reticular encefálica, el bulbo rostral ventromedial (BRVM) y el tegmento pontino dorsolateral, proyecta hacia las láminas superficiales del asta dorsal de la médula. La estimulación de la SGPA por aminoácidos excitatorios, péptidos y opioides induce la activación de sistemas inhibitorios descendentes bulboespinales.

1.3. NEUROQUIMICA

Los estímulos nociceptivos periféricos activan fibras sensoriales A δ y C, que conducen esta información nociceptiva hacia el ADME. Las terminaciones centrales de estas fibras liberan transmisores excitatorios (SP, CGRP, glutamato, entre otros), que actúan sobre receptores específicos e inducen la despolarización de neuronas de segundo orden, con lo que la información nociceptiva se transmite hacia centros superiores del sistema nervioso⁵. Actualmente no se conoce con exactitud si estos transmisores excitatorios se liberan simultánea o secuencialmente en relación al tipo/duración/intensidad del estímulo periférico. A su paso por las distintas estructuras nerviosas, los impulsos nociceptivos (transmisión excitatoria) sufren una modulación inhibitoria a varios niveles: periférico, espinal y supraespinal. Los sistemas moduladores de la nocicepción están formados por transmisores y receptores capaces de disminuir la liberación de transmisores excitatorios y la excitabilidad neuronal. Los mejor caracterizados hasta el momento en el ADME son el

opioide, el α_2 -adrenérgico, el colinérgico, y el gabaérgico. Estos sistemas se activan por el estímulo nociceptivo, y podrían actuar de forma sinérgica.

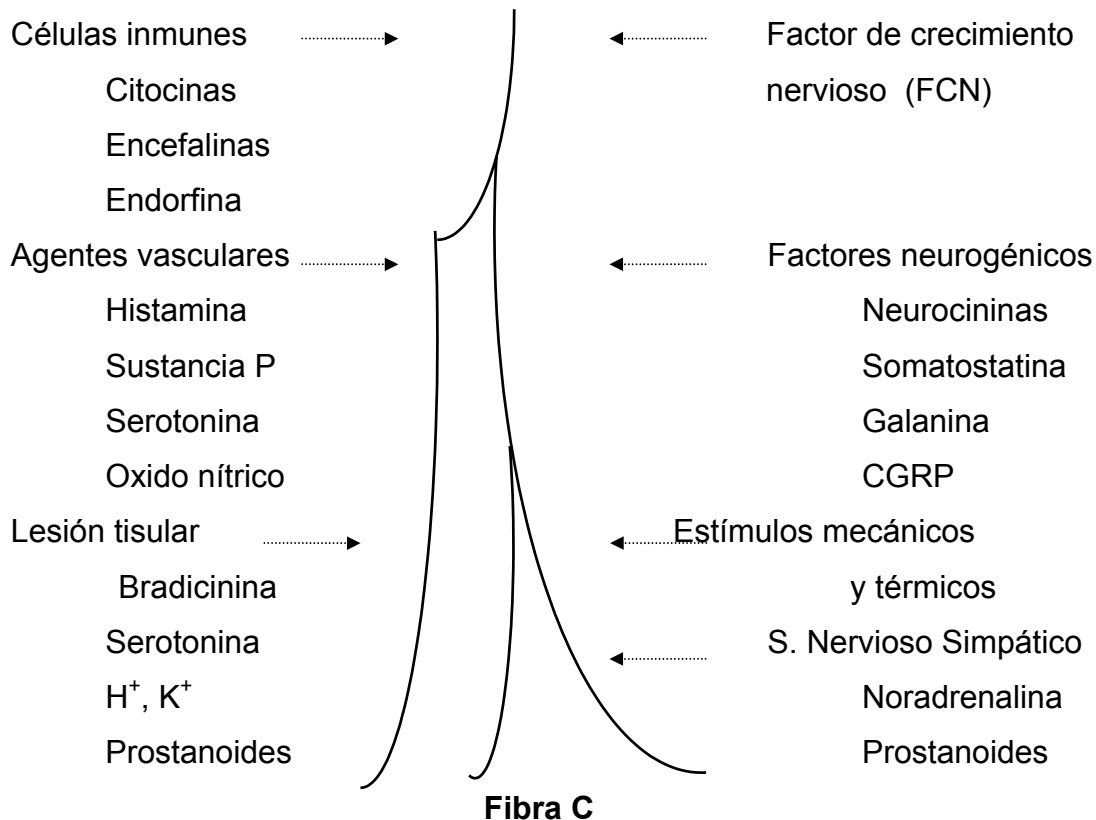
En base a los conocimientos actuales sobre los procesos de transición/modulación nociceptiva, sería posible obtener analgesia bloqueando la transmisión excitatoria y/o activando los sistemas inhibitorios endógenos que modulan la transmisión sensorial. Sin embargo, las características del estímulo (modalidad, duración) modifican el procesamiento de la información nociceptiva en el SNC y es probable que influyan en la respuesta a los distintos analgésicos de que se dispone en la actualidad. La transmisión nociceptiva es el resultado de un balance entre numerosos sistemas de transmisores excitatorios e inhibitorios, que actúan tanto a nivel periférico como central, confluyendo especialmente en la médula espinal. A continuación se revisan los principales sistemas implicados en la transmisión y modulación de la información nociceptiva.

1.3.1. MECANISMOS DE ACTIVACION Y MODULACION DE LOS NOCICEPTORES

El daño tisular libera sustancias químicas con capacidad algogénica en el entorno inmediato de las terminaciones sensoriales periféricas o nociceptores. Entre otras encontramos: iones (H^+ y K^+), aminas (serotonina, noradrenalina e histamina), citocinas, eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos), cininas (bradicinina) y péptidos (sustancia P, somatostatina, CGRP, entre otros). Algunas de estas sustancias excitan directamente la membrana del nociceptor C (“polimodal”), mientras que otras modifican su sensibilidad frente a otros agentes⁴. En la Figura 6 se muestran las sustancias que provenientes de los tejidos, vasos sanguíneos, células inmunes y fibras nerviosas presentes en la zona lesionada, activan o sensibilizan a las fibras C.

Figura 6

Mediadores químicos, transmisores y otros factores implicados en la activación de nociceptores de fibras nerviosas periféricas C. (Modificado de Dickenson AH, 1996⁴).



La activación e inactivación de los nociceptores se produce como consecuencia de cambios en la membrana neuronal en la conductancia al sodio, potasio y calcio, que pueden ser producidos por acción directa sobre el canal iónico, o mediante la apertura de canales iónicos asociados a receptores de membrana. En la Tabla III mostramos los tipos de receptores que han sido caracterizados en las terminaciones sensoriales primarias, de los que se han descrito cuatro tipos: tipo I) implicados en la excitación-inhibición neuronal rápida, del orden de milisegundos; tipo II) asociados a procesos de modulación, y que actúan en una escala de segundos-minutos; tipos III y IV) producen

efectos a partir de cambios en la transcripción genética, actuando en periodos de horas-días.

Tabla III

Tipos de receptores presentes en las terminaciones periféricas de neuronas sensoriales y sus efectos celulares. (Modificado de Rang HP y cols, 1994¹³).

| Receptor | Unión al canal iónico | Ejemplo | Efecto celular |
|----------|-------------------------|--|--|
| Tipo I | Directa | Capsaicina H ⁺ 5-HT (5-HT ₃) ATP (P ₂) Glutamato GABA (GABA-A) | Excitación |
| Tipo II | Acoplados a proteínas G | GABA (GABA-B) Somatostatina Opioides Adenosina α_2 adrenérgicos Neuropéptido Y 5-HT (5-HT ₁₋₂) Bradicinina 5-HT (5-HT ₁₋₂) Histamina Eicosanoides PGE ₂ | Inhibición de la liberación de transmisores: inhibición pre-sináptica Excitación y/o sensibilización |
| Tipo III | Ninguna | Factor de crecimiento nervioso (FCN) | Modificación expresión genética |

Aparentemente, los distintos tipos de receptores pueden interactuar entre sí, aunque en la mayoría de casos se desconocen los mecanismos y la función específica que desempeñan.

Respecto a la activación de un nociceptor hay que distinguir dos situaciones: la estimulación inicial de un nociceptor no sensibilizado previamente, y la estimulación de dicho nociceptor en presencia de una lesión inflamatoria que induce la liberación de mediadores químicos y que es característica de procesos lesivos más duraderos. En el primer caso la aplicación de un estímulo de corta duración (mecánico, térmico o químico) activa un subtipo determinado de nociceptor e induce la despolarización de la membrana, hecho que genera un potencial de acción que se transmite hacia el asta dorsal y posteriormente hacia centros superiores. Si el estímulo es de una intensidad suficiente, pero no claramente lesivo, aparecerá dolor, recuperando el nociceptor al poco tiempo su sensibilidad basal. En el segundo caso, de mayor trascendencia clínica, aparecen fenómenos de sensibilización e hiperalgesia periférica, que modifican el estado basal del nociceptor, alterando la respuesta habitual frente a un estímulo nociceptivo¹⁴.

A continuación se revisan los mediadores más conocidos implicados en la activación y sensibilización de los nociceptores periféricos.

Hidrogeniones y potasio. Los hidrogeniones y el potasio presentes en los exudados inflamatorios, inducen sobre ciertas neuronas sensoriales una despolarización rápida y mantenida, como consecuencia del aumento de la conductancia a Na^+ y Ca^{++} . En ocasiones activan nociceptores “silenciosos”¹⁵.

Serotonina. La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) fue identificada inicialmente en el tracto gastrointestinal y posteriormente en el SNC, donde se observó que tiene un papel importante como neurotransmisor. Actualmente se han identificado diversos subtipos de receptores serotoninérgicos (5-HT_{1-5}), localizados a distintos niveles anatómicos y con funciones fisiológicas diferentes.

Los receptores 5-HT₃ se encuentran a nivel del SNC y en la periferia donde están localizados en las neuronas nociceptivas aferentes, y posiblemente participan en la transmisión de ciertos tipos de dolor¹⁶. La serotonina interviene en la transmisión nociceptiva a distintos niveles y por mecanismos diferentes que no han sido completamente establecidos. A nivel periférico, la lesión tisular induce liberación de 5-HT, que activa los nociceptores a través de receptores 5-HT₃ situados en fibras C. Otros subtipos de receptores 5-HT son capaces de potenciar la activación de diferentes transmisores/mediadores sobre las terminaciones nerviosas periféricas¹⁶. A nivel del SNC (medula y cerebro) la 5-HT participa en la modulación inhibitoria de la nocicepción mediante su interacción con receptores tipo 5-HT₃, un aspecto especialmente importante en el presente trabajo debido al mecanismo de acción del tramadol, uno de los fármacos utilizados en el estudio.

Noradrenalina. Carece de efecto sobre tejidos intactos, en cambio en presencia de inflamación periférica, las terminaciones sensoriales primarias expresan receptores α -adrenérgicos, cuya activación induce una excitación de las fibras y/o una sensibilización de los nociceptores en la que participan las prostaglandinas I₂. A nivel de la medula espinal y otros centros superiores, la noradrenalina participa en la modulación inhibitoria de la nocicepción a través de la activación de receptores α_2 adrenérgicos.

Histamina. Es liberada por diversos estímulos a partir de los mastocitos (por ejemplo por la Sustancia P que procede de los nociceptores), originando vasodilatación y extravasación de plasma. Su papel en la activación directa del nociceptor se desconoce en la actualidad.

Oxido Nítrico. El oxido nítrico (NO) es un radical libre que actúa como mensajero en la mayoría de sistemas biológicos¹⁷; aparentemente, podría estar implicado en los procesos de la transmisión nociceptiva tanto a nivel periférico como central. El NO se sintetiza mediante la conversión del aminoácido L-arginina a L-citrulina, proceso que se produce por la NO sintetasa (NOS), de la

que se han caracterizado tres isoformas. A nivel periférico el papel del NO no está completamente establecido y es probable que favorezca la transmisión nociceptiva durante procesos inflamatorios¹⁹. Sin embargo en el SNC, el NO modula la liberación de diversos neurotransmisores (GABA, serotonina, glutamato, acetilcolina, noradrenalina) y podría participar en procesos de plasticidad y sensibilización neuronales. Aparentemente el sistema del NO/GMPc está implicado en la analgesia inducida por anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), opioides y probablemente anestésicos locales²⁰.

Bradicinina (BC). Las cininas (BC y otros péptidos relacionados) participan en múltiples procesos fisiológicos, como el control de la presión arterial, la contracción y relajación del músculo liso, la respuesta inflamatoria y la nocicepción. Actúan mediante la activación de dos tipos de receptores: B1 y B2, siendo los B2 los mejor caracterizados. La activación de los nociceptores por la BC parece seguir la siguiente secuencia: unión a receptores B2 y activación de fosfolipasas C β y A2. La activación de la fosfolipasa C moviliza Ca⁺⁺ del retículo endoplásmico y abre canales para cationes, aumentando el Ca⁺⁺ intracelular y despolarizando la membrana del nociceptor. Además la activación de la fosfolipasa A2, conduce a la síntesis de eicosanoides (prostaglandinas E2/I2), citocinas (interleukina-6, interleukina-8), y NO, lo que da idea de la importancia de las cininas en la aparición y mantenimiento de los procesos inflamatorios y nociceptivos²¹.

Prostaglandinas (PG). Son sustancias derivadas del metabolismo del ácido araquidónico por la actividad enzimática de la ciclooxigenasa (COX). En general no activan directamente los nociceptores, pero juegan un papel importante en la sensibilización de los mismos a otros mediadores químicos como la bradicinina. Aumentan la liberación de péptidos a nivel de las aferencias primarias e incrementan la conductancia al Ca⁺⁺ en las terminaciones de las fibras C. Las más importantes a niveles de los tejidos inflamados son las PG E2, D2 e I2.

Leucotrienos. También son sustancias derivadas del metabolismo del ácido araquidónico a través de la vía de la lipooxigenasa y contribuyen de forma indirecta a la sensibilización de los nociceptores al estimular la liberación de sustancias neuroactivas.

Citocinas. Son citocinas las interleukinas (IL), el factor de necrosis tumoral o los interferones, siendo liberadas por células fagocíticas. Estimulan a los nociceptores de forma indirecta al activar la síntesis y liberación de prostaglandinas.

Factor de crecimiento nervioso (FCN). Se sintetiza en pequeñas cantidades por un número limitado de células (fibroblastos, células de Schwann, etc). Actúa uniéndose a receptores de la membrana (Tipo III), siendo transportado a continuación hacia el soma neuronal, donde regula la expresión de ciertos genes y estimula la síntesis de sustancia P y el CGRP. Estos a su vez, a través de la activación de mastocitos y la liberación de interleukina-1, pueden estimular la síntesis de NGF. El incremento de los niveles de NGF puede inducir una sensibilización central, a través del aumento en la expresión de estos neuropéptidos (SP y CGRP) en los ganglios de la raíz dorsal y la facilitación de la transmisión mediada por receptores NMDA en el asta posterior de la médula espinal.

Sustancia P. La sustancia P (SP) es un decapeptido perteneciente a la familia de las taquicininas, que incluye a las neurocinina-A y B. Se han caracterizado tres tipos de receptores, neurocinina-1 (NK-1), NK-2 y NK-3; la SP se une preferentemente (tiene mayor afinidad) por el receptor NK-1²². La SP es liberada a partir de las terminaciones periféricas de los nociceptores y produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, activación de la actividad fagocítica de neutrófilos y macrófagos, aumento de la producción y liberación de mediadores inflamatorios y liberación de histamina por los mastocitos. Estos efectos contribuyen a mantener la respuesta inflamatoria y a la sensibilización

de los nociceptores, aunque aparentemente la sustancia P no produce una activación directa de los mismos¹⁴.

Además de los mediadores implicados en la activación/sensibilización de los nociceptores, se han identificado a nivel periférico sistemas inhibitorios que participan en la modulación inhibitoria del proceso inflamatorio. Entre ellos tiene especial relevancia el sistema opioide endógeno (SOE), formado por transmisores/moduladores de naturaleza peptídica y receptores específicos (μ , δ y κ). Este sistema se encuentra ampliamente distribuido en el organismo y entre otras funciones fisiológicas, participa en la modulación inhibitoria de la nocicepción. Actualmente se ha demostrado la presencia de genes que codifican la síntesis de transmisores y receptores opioides en localizaciones periféricas, concretamente a nivel de los ganglios de la raíz dorsal, en células endocrinas y en el sistema inmune. En la periferia los receptores opioides están localizados en las fibras sensoriales y simpáticas de distintas estructuras (piel, articulaciones, plexos intestinales, etc) y en células inmunes. Estas últimas expresan además genes que codifican β -endorfina y encefalinas y es posible que a nivel periférico, el SOE constituya un de los mecanismos de modulación inhibitoria de la inflamación²³.

En resumen, la lesión tisular activa simultáneamente mecanismos excitatorios e inhibitorios a nivel periférico que determinan las características de la señal o impulso nociceptivo que alcanza el ADME. Desde un punto de vista terapéutico el bloqueo o la reducción en la activación de los nociceptores en la periferia puede tener relevancia para prevenir alteraciones centrales y la aparición de cuadros de dolor crónico de difícil tratamiento.

1.3.2. TRANSMISION Y MODULACION DE LA INFORMACION NOCICEPTIVA EN EL SNC

La información nociceptiva que alcanza la médula espinal sufre una modulación inhibitoria por sistemas de control segmentarios (circuitos intrínsecos espinales) y descendentes (bulbo-espinales). Una vez procesada a nivel espinal la información nociceptiva alcanza centros superiores, donde induce respuestas vegetativas, motoras y emocionales, y se hace “consciente” (se percibe el dolor como tal). A nivel supraespinal la modulación inhibitoria de la nocicepción esta menos estudiada, por lo que describiremos los procesos de integración de señales o impulsos excitatorios e inhibitorios a nivel del ADME.

Integración de los impulsos nociceptivos en el asta dorsal de la medula espinal

Las neuronas sensoriales primarias transfieren la información nociceptiva desde la periferia hacia el SNC mediante la liberación de neurotransmisores a nivel medular. Estos transmisores excitatorios son de diversos tipos: aminoácidos, adenosina trifosfato (ATP), péptidos, prostaglandinas y oxido nítrico.

Aminoácidos excitatorios (AAE). Existen diversos aminoácidos que se comportan como neurotransmisores excitadores: glutamato, aspartato, ácido cisteico, ácido homocisteico y N-acetilaspartilglutamato. Aparentemente el que está más implicado en la transmisión de información nociceptiva por las aferencias primarias es el L-glutamato, presente en el 45-70 % de las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal. El glutamato actúa como agonista sobre los diversos subtipos de receptores para aminoácidos excitatorios implicados en la transmisión nociceptiva²⁴: los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA), los AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazole-propionico)/kainato y los metabotrópicos. Estos receptores se encuentran a nivel postsináptico en las

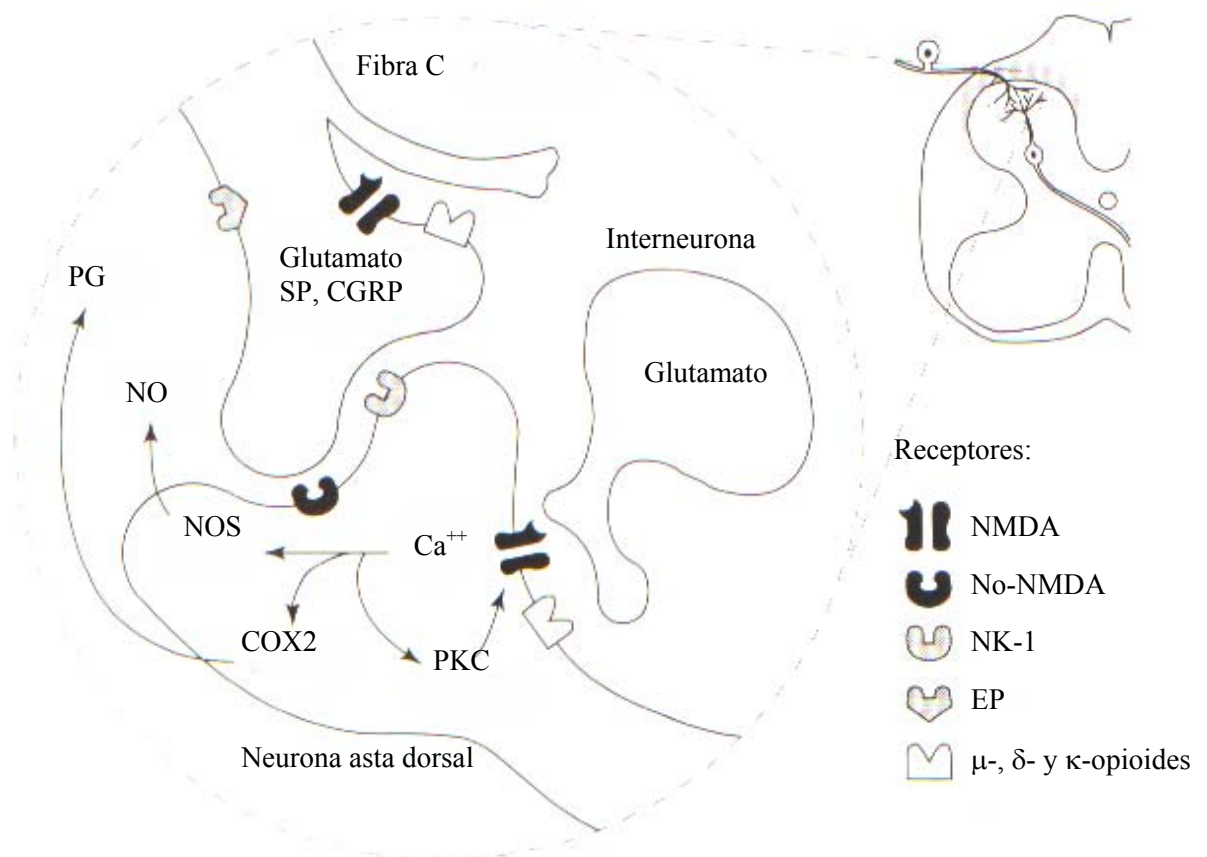
neuronas de segundo orden del ADME, especialmente en la sustancia gelatinosa; en el caso del receptor NMDA se cree que es postsináptico respecto a una interneurona que libera glutamato²⁵ (Figura 7). En esta figura se muestran de forma esquemática los principales sistemas del ADME que participan en el procesamiento de la información nociceptiva. La actividad de las fibras A δ y C desencadena la liberación de diversos neuropéptidos (SP, CGRP) y aminoácidos excitatorios (glutamato). Estos péptidos y aminoácidos actúan postsinápticamente sobre los receptores NK-1, NMDA y no-NMDA de las neuronas de segundo orden incrementando su excitabilidad. Además, la activación de las fibras C induce la estimulación de interneuronas en la porción más externa de la sustancia gelatinosa, que favorece también la liberación de glutamato. Todo ello produce un incremento del Ca⁺⁺ intracelular que conduce a la activación de fosfolipasa A2, formando ácido araquidónico y liberando prostanoïdes. Así mismo, conduce a la formación de NO a través de la activación de la NOS presente en las fibras C de la aferencia primaria y en las neuronas de segundo orden del asta dorsal. Ambas sustancias difunden extracelularmente y facilitan la liberación de transmisores, tanto desde las aferencias primarias como de las secundarias, ya sea por acción directa (NO) o interaccionando con receptores específicos (receptores para prostanoïdes, EP), por lo que el NO y los prostanoïdes se consideran neurotransmisores “retrógrados”. La fosforilación de proteínas intracelulares potencia esta “sensibilización” de las neuronas de segundo orden.

La ocupación del receptor NMDA desencadena un incremento del Ca⁺⁺ intracelular y la activación de una serie de sistemas enzimáticos; como resultado se produce una despolarización mantenida, en contraste con los receptores no-NMDA que se activan más rápidamente y originan una despolarización de corta duración. Actualmente se cree que el glutamato es el neurotransmisor responsable de los potenciales postsinápticos excitadores rápidos (despolarización de milisegundos) generados en neuronas espinales tras la estimulación de determinadas aferencias primarias. La activación de receptores AMPA/kainato se produce por la estimulación de fibras de bajo

umbral (no nociceptivas), mientras que la activación de receptores NMDA se origina por la estimulación de fibras nociceptivas A δ y C.

Figura 7

Esquema de los principales sistemas del asta dorsal que participan en el procesamiento de la información nociceptiva. (Modificado de Yaksh TL y cols, 1999²⁵).



ATP. Está presente en una menor proporción en las aferencias primarias, y parece actuar como un neurotransmisor sináptico rápido.

Neuropéptidos. El número de neurotransmisores peptídicos que pudieran participar en la transmisión nociceptiva no se conoce con exactitud siendo los mejor caracterizados la Sustancia P, el CGRP, la colecistocinina (CCK), la galanina y la somatostatina. En general se consideran neurotransmisores sinápticos lentos (despolarización que persiste durante segundos o minutos) siendo su papel en la transmisión de la información sensorial muy complejo.

Sustancia P

Fue el primer neuropéptido identificado y es el mejor estudiado. Las aferencias primarias que contienen SP se distribuyen ampliamente en zonas dorsales y ventrales de la médula espinal. Se postula que actúa como un neurotransmisor excitatorio lento potenciando los efectos del glutamato; sin embargo algunas subpoblaciones de neuronas nociceptivas espinales se inhiben por la SP, por lo que en ocasiones podría inducir un efecto antinociceptivo.

CGRP

Este péptido se encuentra en terminaciones que se concentran en las láminas I, II y V del asta dorsal y es liberado por estímulos nociceptivos térmicos, mecánicos y eléctricos. Aunque por se tiene efectos escasos, potencia el efecto de la SP y del glutamato, ya que tiene una acción reguladora de la liberación de este último a nivel de las aferencias primarias.

Somatostatina y galanina

Al igual que la SP estos neurotransmisores tienen efectos excitatorios pero también inhibitorios sobre la transmisión nociceptiva.

Sistemas endógenos de control inhibitorio de la nocicepción

En el ADME existe dos mecanismos principales de control inhibitorio que se encuentren también a nivel supraespinal. Están formados por mecanismos intrínsecos espinales (interneuronas inhibitorias) y sistemas descendentes

supraespinales que proyectan a las láminas superficiales del asta dorsal de la médula (Figura 5). Los transmisores implicados en la regulación inhibitoria de la nocicepción a nivel del SNC se resumen a continuación:

Inhibición de estímulos de alta intensidad:

Serotonina. Las vías inhibitorias descendentes más importantes en relación con el control de la nocicepción son serotoninérgicas; se originan en el BRVM y terminan en las láminas I, II, V, VI y VII del asta dorsal. Aunque en general las influencias serotoninérgicas son inhibitorias, dependiendo del tipo de estímulo nociceptivo y del área considerada, pueden observarse respuestas excitadoras. A nivel supraespinal el efecto inhibitorio se produce por la activación de receptores 5-HT₂₋₃. Inducen una anti-nocicepción difusa, poco localizada y esta es la razón por la que los agonistas 5-HT tienen escasa eficacia analgésica.

Noradrenalina. Es el principal transmisor del sistema noradrenérgico inhibitorio descendente. Los cuerpos celulares de estas neuronas se encuentran en los núcleos pontobulbares, locus coeruleus y núcleo subcoeruleus y terminan en las láminas I, II, IV, VI y X. Sus acciones antinociceptivas en el ámbito espinal son mediadas preferentemente por receptores α -2, mientras que a nivel supraespinal participan tanto receptores α -1 como α -2 adrenérgicos.

Péptidos opioides. La SGPA contiene receptores opioides, sobre todo μ , y δ , así como péptidos opioides endógenos (encefalinas, dinorfinas y endorfina); la estimulación eléctrica o la inyección local de opioides en la SGPA libera opioides endógenos y probablemente activa (indirectamente) las vías descendentes inhibitorias y produce antinocicepción espinal y supraespinal.

Acetilcolina. En estudios realizados en animales, la inhibición de la colinesterasa espinal produce un incremento dosis-dependiente en la latencia de la respuesta a estímulos nociceptivos; los efectos se antagonizan mediante la administración de atropina, lo que indica un la participación de receptores muscarínicos.

Inhibición de estímulos de baja intensidad:

Acido γ aminobutírico (GABA). Este neurotransmisor actúa sobre receptores post-sinápticos GABA_A y GABA_B, y como consecuencia se produce una hiperpolarización de la membrana que disminuye la liberación de neurotransmisores excitatorios, jugando un papel crucial en la prevención de la actividad excitadora del glutamato²⁶.

Los conocimientos actuales referentes a la modulación inhibitoria de la nocicepción podrían explicar la analgesia inducida por métodos poco convencionales como son ciertas formas de acupuntura, maniobras de contrairritación, hipnosis, analgesia por placebo, etc. Estos procedimientos podrían activar los sistemas antinociceptivos endógenos (incluyendo el opioide) y producir analgesia. Por otra parte, la implicación de estructuras supraespinales en procesos cognitivos, discriminativos, afectivos y de memoria pone en marcha toda una serie de procesos neuroquímicos, casi totalmente desconocidos, que podrían afectar de forma sustancial la percepción del dolor y la respuesta al mismo. Por tanto, un mejor conocimiento en el futuro de estos sistemas endógenos de modulación del dolor ayudaría a aumentar la eficacia de los tratamientos analgésicos.

1.4. PLASTICIDAD NEURONAL

La idea de que lesiones tisulares periféricas capaces de activar los sistemas nociceptivos pueden inducir alteraciones funcionales del SNC no es reciente²⁷; su demostración científica se debe a los trabajos de Woolf y cols²⁸ que fueron los primeros en aportar evidencia de que un estímulo periférico puede desencadenar un incremento sostenido de la excitabilidad central. La plasticidad neuronal consiste por tanto, en la capacidad de las neuronas para cambiar su estructura, su función, o su perfil génico²⁹. Este fenómeno ocurre tanto a nivel de las neuronas aferentes primarias como a nivel de las neuronas del asta posterior (neuronas de segundo orden) y de centros superiores, pudiendo distinguirse tres fases distintas: activación, modulación y modificación³⁰.

Activación

Tal como se ha comentado anteriormente, en condiciones fisiológicas, la transmisión nociceptiva se inicia por activación de los nociceptores por estímulos químicos, térmicos o mecánicos. Si el estímulo es lo suficientemente intenso se origina un potencial de acción, que se propaga hacia el SNC, y origina la liberación de neurotransmisores a nivel del asta posterior de la médula espinal (Figura 8). Esta primera fase de plasticidad neuronal, se manifiesta por un aumento progresivo en la respuesta frente a estímulos repetidos³¹. Este fenómeno ocurre o se manifiesta a dos niveles:

- a) A nivel de los nociceptores: se produce una disminución en el umbral de activación, ya sea por cambios en los complejos receptor-canal iónico (fenómeno denominado autosensibilización) o por un aumento en la excitabilidad de la membrana terminal sin activación de los complejos receptor-canal (fenómeno denominado heterosensibilización).
 - b) A nivel del asta posterior de la médula espinal: la activación de los nociceptores por estímulos de baja frecuencia, origina potenciales de acción post-sinápticos rápidos en las neuronas del asta posterior, que determinan el inicio, la duración, la intensidad y la localización del estímulo nociceptivo.
-

Estímulos de alta frecuencia, producidos por agresiones intensas o sostenidas, dan lugar a la co-liberación de neurotransmisores (como SP y glutamato) que originan potenciales de acción lentos (de más de 10 segundos) que se suman en el tiempo, fenómeno que es amplificado por la activación de receptores NMDA. Esta despolarización activa canales de calcio no selectivos, incrementando el Ca^{++} intracelular, la excitabilidad neuronal y la duración del potencial de acción³². El resultado final es una amplificación del potencial de acción (fenómeno denominado “windup”).

Modulación

En esta fase se producen cambios reversibles en la excitabilidad neuronal (aférentes primarias y neuronas del asta posterior) debido a la activación de cascadas intracelulares. El principal responsable de este proceso es la fosforilación de los complejos receptor/canal iónico y/o proteínas reguladoras asociadas, que altera las propiedades de los canales tanto en las terminaciones periféricas como en las neuronas del asta posterior.

- a) Modulación en los nociceptores (heterosensibilización): se produce una sensibilización por los mediadores de la inflamación (PGE2, 5-HT, bradicinina, noradrenalina, adenosina) y factores neurotróficos (NGFs), liberados por la lesión tisular o por células inmunes. Esta sensibilización es el resultado de la activación de kinasas intracelulares, proteinkinasa A (PKA) y proteinkinasa $\text{C}\epsilon$ ($\text{PKC}\epsilon$) después de la disociación de las proteínas G de membrana unida a los receptores. Estas kinasas fosforilan canales de sodio específicos (SNS y VR1), incrementando la corriente de Na^{++} durante la despolarización (Figura 8). Se ha observado que distintos mediadores actúan sobre distintos receptores periféricos, pudiendo producir efectos similares, por lo que la inhibición de un solo tipo de mediador es insuficiente para eliminar la sensibilización periférica.
 - b) Modulación en el asta posterior (sensibilización central): se produce también por una activación de las cascadas intracelulares que facilitan la transmisión sináptica excitatoria y probablemente disminuyen la modulación
-

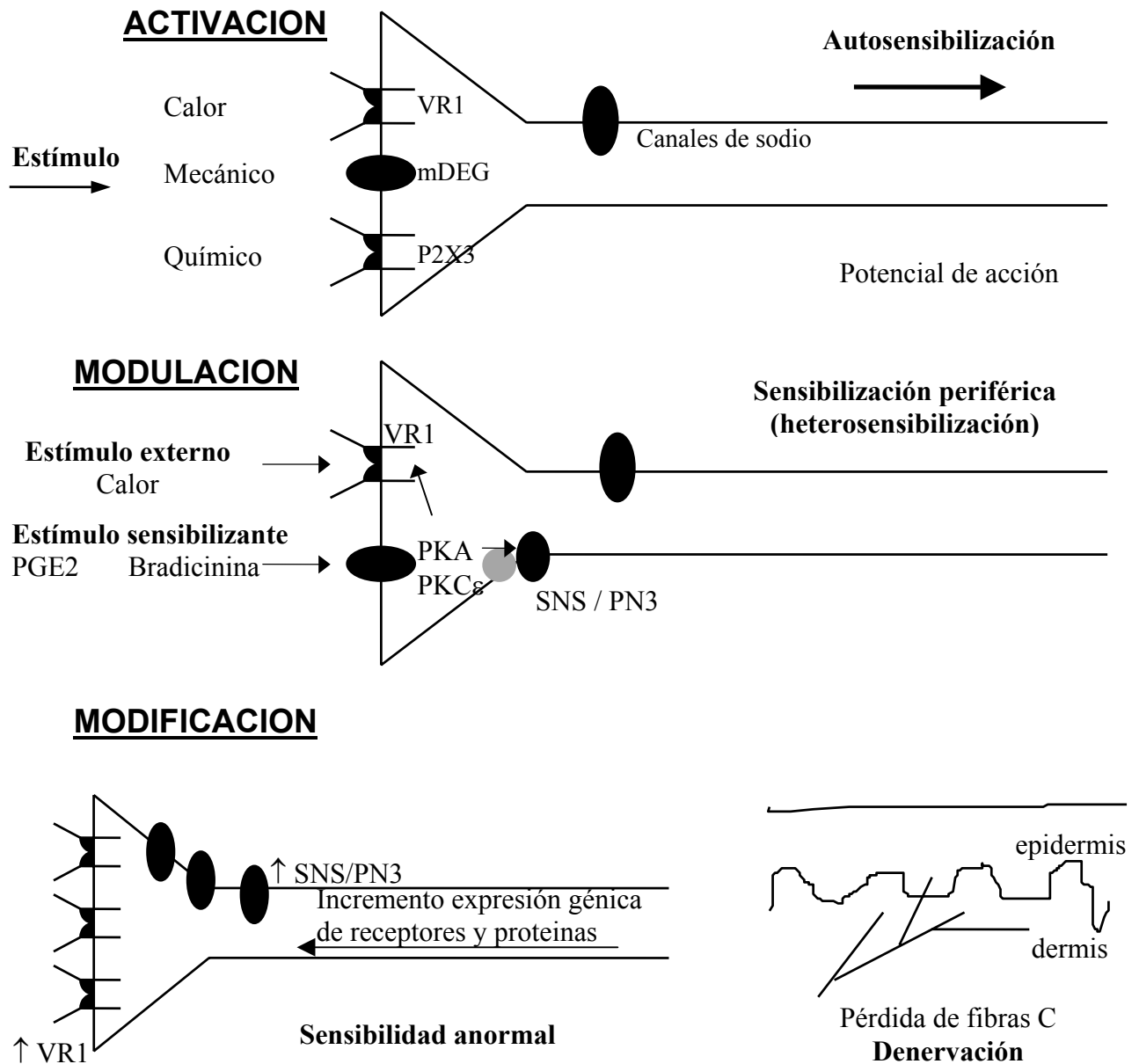
inhibitoria. Este fenómeno se produce no sólo a nivel de las sinapsis activadas por el estímulo nociceptivo (homosinápticas) sino también en las sinapsis adyacentes (heterosinápticas). Todo ello hace que estímulos habitualmente inocuos sean transmitidos como dolorosos y aparezca el fenómeno de hiperalgesia secundaria (un aumento de la sensibilidad en zonas adyacentes a la lesionada)³³. En el ADME, la potenciación homosináptica a nivel de receptores AMPA se puede inducir experimentalmente mediante estímulos de alta frecuencia (100 Hz) y breve duración, y aparentemente depende de la activación de receptores NMDA. En cambio la potenciación heterosináptica se inicia cuando estímulos de baja frecuencia (1 Hz) excitan sinapsis no activadas, induciendo un aumento de tamaño de los campos receptores.

Así, siempre que existe una activación continua de nociceptores tipo C, se produce una sensibilización central, principalmente mediada por receptores NMDA, siendo este un componente relevante tanto en el dolor inflamatorio como en el neuropático³⁴. La implicación de los receptores NMDA se produce por dos mecanismos; en primer lugar por una despolarización mantenida (por la sumación de potenciales lentos) que lleva a la supresión del bloqueo por Mg^{++} de los canales asociados a estos receptores; y en segundo lugar por la apertura de estos canales que se favorece por la convergencia de la activación de receptores acoplados a la proteína G (NK1, EP, o mGlu). Un punto clave en esta fase es la activación de proteinkinasa que incrementan las corrientes de Ca^{++} y el Ca^{++} intracelular, que a su vez incrementa la actividad de las proteinkinasa y facilita la activación de receptores NMDA, originando un fenómeno de feedback de gran trascendencia para el mantenimiento de la sensibilización de las neuronas centrales³⁵.

Otro aspecto importante en esta fase es la disminución de la actividad de los mecanismos inhibitorios espinales que aparentemente se produce a nivel de la sustancia gelatinosa.

Figura 8

Plasticidad en las neuronas sensoriales primarias. Activación, modulación y modificación en los nociceptores periféricos.



VR1: receptor vanilloide, responde a estímulos térmicos; mDEG: receptor para estímulos mecánicos; P2X3: receptor para estímulos químicos; PKA/PKC ϵ : proteinkinاسas; EP: receptor para prostanoides; BC: receptor para bradicinina; SNS/PN3: canales específicos para sodio. (Modificado de Woolf CJ y cols, 2000³⁰).

Modificación

Este fenómeno aparece también a nivel de las terminaciones primarias y en el SNC, por lo que se revisaran estos dos aspectos individualmente:

a) Modificaciones en la primera neurona: existen factores de crecimiento neuronales, que en el adulto tienen un papel importante en el mantenimiento del fenotipo neuronal³⁶. En general su síntesis aumenta tras la inflamación y disminuye después de una lesión axonal periférica, dando lugar a alteraciones en la expresión de transmisores, neuromoduladores, canales iónicos, receptores y proteínas G de membrana. Durante la inflamación aumenta el transporte de receptores (VR1 y SNS) a la terminación periférica incrementando su sensibilidad, y por otra parte aumenta la síntesis de neuromoduladores como la sustancia P y factores neurotróficos³¹. Además se inducen nuevos genes, de tal forma que fibras A β (no nociceptivas) son capaces de producir SP y factores neurotróficos (Figura 8).

Por otra parte, después de una lesión nerviosa periférica, algunos de los cambios que se producen son opuestos a los observados tras la inflamación, de tal forma que pueden disminuir la SP, el CGRP y los receptores VR1, SNS y opioides μ ³⁷. Sin embargo, otras modificaciones son similares, como el aumento en la liberación de factores neurotróficos. Las lesiones nerviosas inducen además una disminución en la densidad de neuronas sensoriales aferentes primarias, que afecta principalmente a las fibras C y en menor proporción a las fibras A δ ; este hecho determina una reorganización central de estas fibras, dando lugar a nuevas sinapsis³⁸, que podrían ser una de las causas de que muchos dolores neuropáticos sean de difícil tratamiento.

b) Modificaciones en las neuronas del asta posterior: tanto la inflamación como la lesión nerviosa producen cambios significativos en las neuronas del asta posterior. Estos incluyen cambios en la transducción/transcripción de receptores (NK1, GABA-R), transmisores (GABA, dinorfinas, encefalinas) y

enzimas (COX, NOS). A este nivel se han descrito dos patrones distintos, en uno de ellos la inflamación periférica induce un aumento en la expresión de aquellos receptores/transmisores que están incrementados en las neuronas aferentes primarias³⁶. En el segundo, la lesión nerviosa produce una reducción en la modulación inhibitoria como consecuencia de la disminución en la expresión de transmisores, receptores o de la densidad (número) de neuronas inhibitorias.

En conclusión podríamos decir que los fenómenos de *hipersensibilidad nociceptiva* son la expresión de la plasticidad neuronal, la cual está determinada por los patrones de activación, modulación y modificación, que no son más que distintas fases de un proceso continuo de transformaciones neuronales. Por tanto el dolor no es un fenómeno pasivo de transferencia de información nociceptiva desde la periferia hasta la corteza, sino un proceso activo generado parte en la periferia y parte en el SNC en relación a múltiples cambios neuronales. Desde un punto de vista clínico, el sistema somatosensorial *alerta* al individuo frente a un daño real o potencial. Sin embargo, después de una lesión periférica (en especial cuando hay lesión nerviosa), se inducen cambios en el procesamiento del estímulo nociceptivo que pueden ponerse en evidencia como una reducción en el umbral del dolor (alodinia), una respuesta aumentada al estímulo nocivo (hiperalgesia), un aumento en la duración de la respuesta frente a una estimulación breve (dolor persistente) y una extensión del dolor y de la hiperalgesia a tejidos no lesionados (dolor referido e hiperalgesia secundaria). Todos estos procesos patológicos pueden persistir después de que haya desaparecido la lesión periférica. Los mecanismos periféricos como la sensibilización de los nociceptores contribuyen en las primeras fases del dolor patológico después de la agresión cuando la lesión tisular y la inflamación son prevalentes. Sin embargo, la persistencia del dolor después de curar la lesión tisular es debida a cambios permanentes en la morfología y función del SNC, que están en relación con la neuroplasticidad²⁹.

2. DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO

2.1. INCIDENCIA Y FACTORES IMPLICADOS EN EL DOLOR POSTOPERATORIO

El dolor agudo postoperatorio es aquel que se produce como consecuencia de la lesión quirúrgica. Su intensidad está directamente relacionada con el estímulo desencadenante (lesión tisular, respuesta inflamatoria) y su duración es por lo general corta (horas, días). Suele ser autolimitado y desaparece habitualmente con la lesión que lo originó³⁹.

Aunque en los últimos años se le ha dado más importancia a su tratamiento, el dolor postoperatorio constituye aún un problema no resuelto en los pacientes quirúrgicos⁴⁰. Durante las últimas dos décadas se han producido avances considerables referentes a la fisiopatología del dolor agudo, la introducción de nuevos fármacos y el desarrollo de nuevas técnicas y modos de administración; sin embargo estos hallazgos no han producido una mejora objetivable en el tratamiento del dolor postoperatorio, siendo su incidencia similar a lo largo de estudios realizados en los últimos 50 años⁴¹ (Tabla III).

Tabla III

Incidencia de dolor postoperatorio

| Autor | Año | País | Pacientes con dolor (%) |
|-----------------|------|-----------|-------------------------|
| Papper | 1952 | USA | 33 |
| Keats | 1965 | USA | 42 |
| Keeri-Szanto | 1972 | USA | 20 |
| Tammisto | 1978 | Finlandia | 25 |
| Cohen | 1980 | USA | 75 |
| Donovan | 1983 | USA | 30 |
| Owen | 1990 | Australia | 35 |
| Oates | 1994 | UK | 33 |
| Poisson-Saloman | 1996 | Francia | 46 |
| Puig | 1998 | España | 61 |

La evaluación de la incidencia e intensidad del dolor postoperatorio se ha investigado mediante tres tipos de estudios: analizando con cuestionarios las características del dolor en grupos de pacientes seleccionados, valorando el consumo de analgésicos y/o comparando diversas técnicas de tratamiento del dolor postoperatorio. Todos estos trabajos muestran una gran variabilidad entre pacientes en lo que respecta a la incidencia e intensidad del dolor postoperatorio, hecho que está relacionado con el gran número de factores implicados en su aparición, como son: tipo-localización de la cirugía, técnica quirúrgica y técnica anestésica, información previa sobre el dolor, variaciones biológicas interindividuales, factores socioculturales, etc. (Tabla IV).

Tabla IV

Factores implicados en la intensidad del dolor postoperatorio

FACTORES INTRINSECOS

- ASOCIADOS A LA INTERVENCION:

Tipo y localización de la cirugía

Técnica quirúrgica

Técnica anestésica

- ASOCIADOS AL PACIENTE:

Información previa y actitud frente al dolor

Variaciones biológicas interindividuales

Factores socioculturales

Experiencias anteriores

Personalidad

Edad, sexo, peso

FACTORES EXTRINSECOS

- Personal que evalúa el dolor y que prescribe los fármacos analgésicos

- Respuesta de otros pacientes al dolor

De todos ellos el “tipo y localización de la cirugía” es el factor más relevante para determinar la intensidad y duración del dolor postoperatorio⁴². En la Tabla V

mostramos un resumen de quince artículos metodológicamente correctos, que reflejan la incidencia de dolor postoperatorio en diversos tipos de cirugía, basándose en la intensidad y duración del dolor, y analizan su aparición en reposo y con la movilización. La evaluación de la intensidad del dolor en presencia de movimiento es importante, puesto que se ha demostrado que diferentes pautas analgésicas que en reposo producen efectos similares, inducen un diferentes niveles de analgesia al evaluarse con movimiento, lo que permite una mayor sensibilidad para evaluar el efecto del tratamiento analgésico⁴³.

Tabla V

Incidencia (% de pacientes) y duración del dolor postoperatorio según el tipo de cirugía. (Modificado de Benedetti C y cols, 1984⁴⁴)

| Tipo de cirugía | Dolor intenso en reposo (%) | Dolor intenso en movimiento (%) | Duración media en días |
|------------------------|------------------------------------|--|-------------------------------|
| TORAX | | | |
| - Toracotomía | 45-65 | 60-70 | 3 (2-6) |
| - Esternotomía | 60-70 | 65-75 | 4 (2-7) |
| ABDOMEN | | | |
| - Gastrectomía | 50-75 | 65-75 | 3 (2-6) |
| - Colectomía | 45-65 | 60-70 | 2 (1-5) |
| - Colectomía | 35-55 | 50-60 | 2 (1-4) |
| - Histerectomía | 35-55 | 50-60 | 2 (1-4) |
| - Apendicectomía | 20-30 | 20-30 | 1 (0,5-3) |
| - Herniorrafia | 15-25 | 25-35 | 1,5 (1-3) |
| inguinal | | | |
| UROLOGIA | | | |
| - Nefrectomía | 70-85 | 60-70 | 5 (3-7) |
| - Prostatactomía | 65-75 | | 1 (0,5-4) |
| ORTOPEDIA | | | |
| - Laminectomía | 70-80 | 60-70 | 4 (2-7) |
| - Cadera | 60-70 | 70-80 | 3 (2-6) |
| - Rodilla | 55-65 | 60-70 | 3 (2-6) |
| - Hombro y codo | 45-60 | 60-70 | 3 (2-6) |
| PERINE | | | |
| - Ano-recto | 50-60 | | 2 (1-5) |
| - Vagina | 15-20 | | 1 (0,5-3) |
| NEUROCIURUGIA | | | |
| | 5-15 | | 0,5-3 |
| ORL | | | |
| | 35-55 | | 2 (1-6) |

En la Tabla V se observa que la cirugía torácica, supra-umbilical y de grandes articulaciones se asocia a dolor intenso, tanto en reposo como en movimiento, en más de la mitad de los pacientes. Sin embargo en la mayoría de estudios faltan datos precisos sobre las técnicas quirúrgicas y las modalidades analgésicas utilizadas, necesarios para establecer una clasificación más detallada.

2.2. CAUSAS DEL TRATAMIENTO INADECUADO DEL DOLOR POSTOPERATORIO

Existen tres causas principales para explicar la elevada incidencia de dolor postoperatorio:

- 1) La ausencia de conocimientos o conceptos erróneos sobre el tratamiento del dolor por parte del personal sanitario.
- 2) La ausencia de evaluación o valoración inadecuada de la intensidad del dolor, y de la eficacia de los tratamientos utilizados.
- 3) La ausencia de información/educación del paciente sobre las posibilidades de analgesia en el periodo postoperatorio.

La falta de conocimientos o los conceptos erróneos sobre el tratamiento del dolor, está relacionada con la escasa formación de los estudiantes de medicina y enfermería, así como de los médicos residentes. Así, por ejemplo, según algunos estudios, los estudiantes de medicina desconocen en su mayoría las equivalencias analgésicas entre los diferentes opioides⁴⁵. Más tarde, los médicos y el personal sanitario, reciben una escasa formación continuada sobre el tratamiento del dolor, lo que conduce a que los médicos prescriban opioides a dosis menores a las adecuadas y con intervalos incorrectos⁴⁶, o que un elevado porcentaje considere que existe un alto riesgo de adicción a los opioides cuando se usan en el tratamiento del dolor postoperatorio. Este aspecto de formación es uno de los más valorados por los propios médicos para mejorar el tratamiento del dolor postoperatorio, junto con la educación del paciente y la evaluación del dolor⁴⁷.

Dentro del segundo grupo (evaluación del dolor), encuestas de ámbito nacional muestran que la intensidad del dolor no se evalúa de forma sistemática. Esta evaluación se realiza en el 37 % de los pacientes en la encuesta española¹, en el 39 % en la encuesta de EEUU⁴⁷, y en el 55 % de la italiana⁴⁸. En otros estudios, la evaluación del dolor se realiza de forma inadecuada; así diversos trabajos muestran que el personal de enfermería infravalora el dolor de los pacientes⁴⁹, a veces porque se evalúa exclusivamente el comportamiento doloroso del enfermo (como fruncir el ceño, gesticular o estar en tensión⁵⁰), y otras porque se desconoce la correcta utilización de las escalas disponibles para establecer la intensidad del dolor⁵¹. En este sentido y respecto a la forma de evaluar el dolor, los métodos más utilizados en el periodo postoperatorio son la escala visual analógica (EVA) y una escala verbal numérica, ya que ambos son fácilmente comprensibles por los pacientes y además sus resultados son reproducibles a lo largo del tiempo⁵² (Figura 9).

Figura 9.

Escala visual analógica.



Se solicita al paciente que señale sobre una línea horizontal de 10 centímetros, sin divisiones para evitar influenciarle, la intensidad del dolor. El extremo izquierdo representa la “ausencia de dolor” y el derecho “el peor dolor imaginable”. El valor señalado se registra numéricamente sobre una plantilla.

La escala visual analógica permite además describir las variaciones de dolor sin forzar cambios de categoría como ocurre en el caso de una escala verbal numérica, aunque ambos tipos de escalas presentan una buena correlación (coeficiente de correlación lineal $\geq 0,6$, en 10/14 estudios)⁵³. Otras escalas de auto-evaluación como escalas verbales categóricas o el cuestionario de dolor Mac

Gill son menos útiles para evaluar la intensidad del dolor en el periodo postoperatorio⁵³.

Como se indicaba anteriormente la evaluación del dolor se debería realizar tanto en reposo como en movimiento, ya que la valoración en reposo puede infravalorar la magnitud del dolor⁴². La experiencia clínica muestra que (en una escala de 0 a 10) valores en reposo inferiores a 3 indican una analgesia aceptable. Sin embargo este valor no se puede considerar como un “estándar” para la evaluación del dolor en movimiento, para el cual se debería establecer una cifra superior⁴⁰. La valoración del dolor se ha de realizar de forma regular con intervalos adaptados al tipo de intervención y al método de analgesia⁵⁴. En general se sugiere que se lleve a cabo cada 3-4 horas, respetando el sueño de los pacientes.

Respecto a la tercera causa, falta de información, en nuestro entorno es habitual que los pacientes carezcan de información sobre el dolor postoperatorio, sus consecuencias y las diversas posibilidades de tratamiento. En dos encuestas de ámbito nacional, una realizada por nuestro grupo en España¹ (a la que respondieron el 38 % de todos los hospitales españoles) y otra llevada a cabo en Italia⁴⁸, el 53 % y el 58 % respectivamente de los pacientes, no recibieron información alguna sobre el dolor. En nuestra encuesta, en los casos en que los pacientes recibían información, ésta era facilitada por el anestesiólogo (78 %) y en menor proporción por el cirujano, enfermería o un miembro de la unidad de dolor agudo. Se ha demostrado que una información adecuada mejora el efecto analgésico esperado⁵⁵. Según los “European minimum standards for the management of postoperative pain”⁴⁰ los pacientes deberían ser informados específicamente sobre:

- Objetivos y beneficios del tratamiento analgésico
 - Opciones de tratamiento
 - Técnicas especializadas para la administración de analgésicos
 - Posibles complicaciones y efectos secundarios
-

-
- Forma de evaluar el dolor como si se tratase de una constante más (tensión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura,...)
 - Evaluación de la eficacia del tratamiento analgésico y de sus efectos secundarios
 - El bajo riesgo de dependencia asociado a la administración de opioides, cuando estos se utilizan en tratamiento del dolor agudo postoperatorio

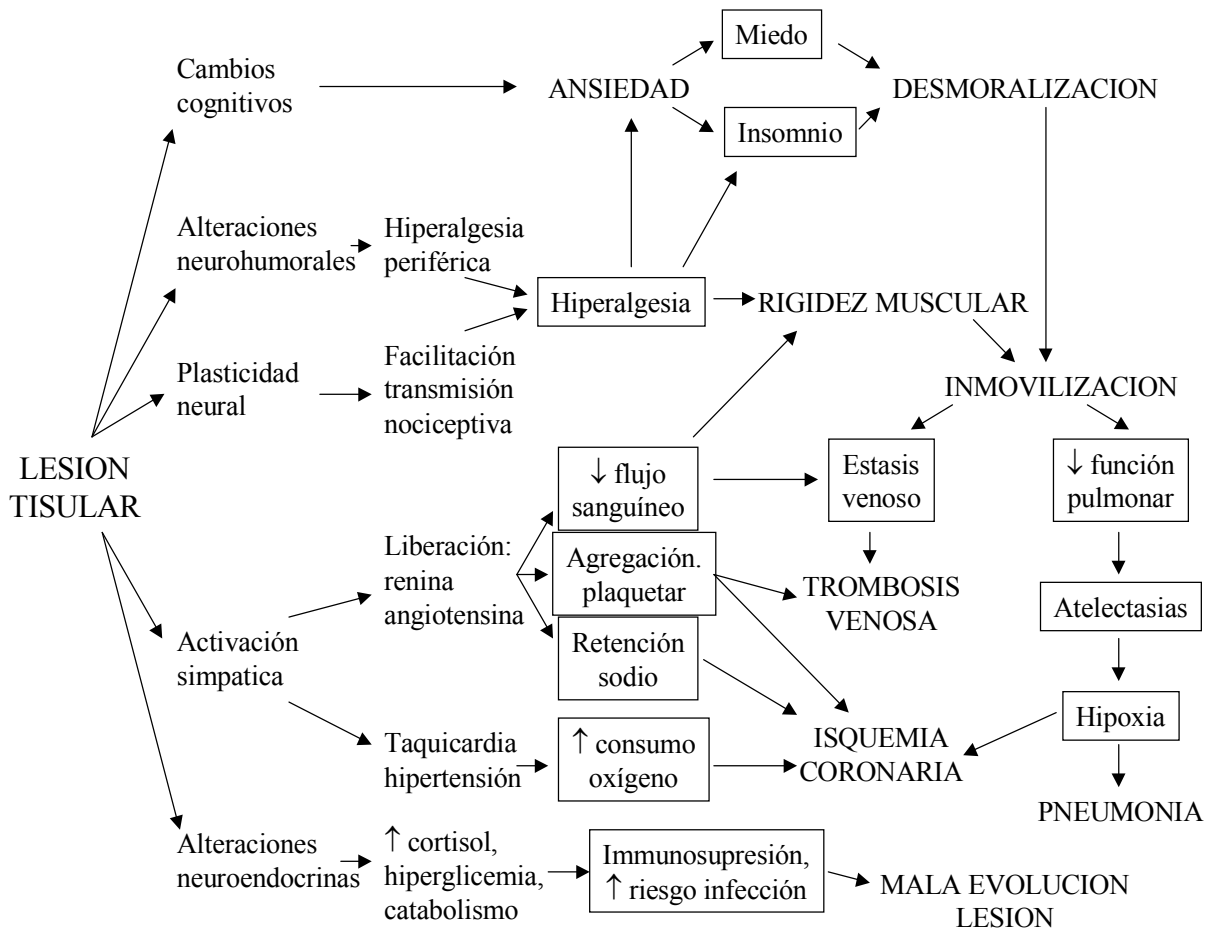
Los motivos expuestos anteriormente son las causas principales del tratamiento insuficiente del dolor postoperatorio, creando además una insatisfacción del personal médico, como se demuestra en sendas encuestas dirigidas a Servicios de Anestesiología en España¹ y en Inglaterra⁵⁶, donde tan sólo el 34.7 % y el 36 % estaban satisfechos con la atención dispensada a los pacientes.

2.3. RESPUESTA FISIOLÓGICA AL TRAUMATISMO QUIRÚRGICO: MORBILIDAD POSTOPERATORIA

Durante el periodo postoperatorio la presencia de dolor se asocia con frecuencia a complicaciones cardiopulmonares, tromboembólicas, infecciosas, disfunción cerebral, parálisis gastrointestinal, náuseas, vómitos, fatiga y convalecencia prolongada⁵⁷ (Figura 10). Estos hechos están en relación a la respuesta del organismo frente a la agresión quirúrgica, que induce cambios en los sistemas metabólico y neuroendocrino además de alteraciones en la función de diferentes órganos (sobre todo pulmón y corazón). Entre otros cambios, se produce un aumento de la secreción de hormonas catabólicas, una disminución de la secreción de hormonas anabólicas, la activación del sistema autonómico simpático, una disminución de la función pulmonar, modificaciones en la función gastrointestinal (ileo, náuseas, etc), cambios en los sistemas de coagulación-fibrinólisis favoreciendo la trombosis, pérdida de tejido muscular, inmunosupresión y ansiedad, entre otros⁵⁸. Los mecanismos que inician estas reacciones se originan a partir del estímulo neural aferente procedente del área quirúrgica⁵⁹, que

induce alteraciones locales así como respuestas humorales generalizadas que afectan a la mayor parte de sistemas del organismo (liberación de citocinas, complemento, metabolitos del ácido araquidónico, óxido nítrico y radicales de oxígeno libre, endotoxinas, etc)⁵⁸.

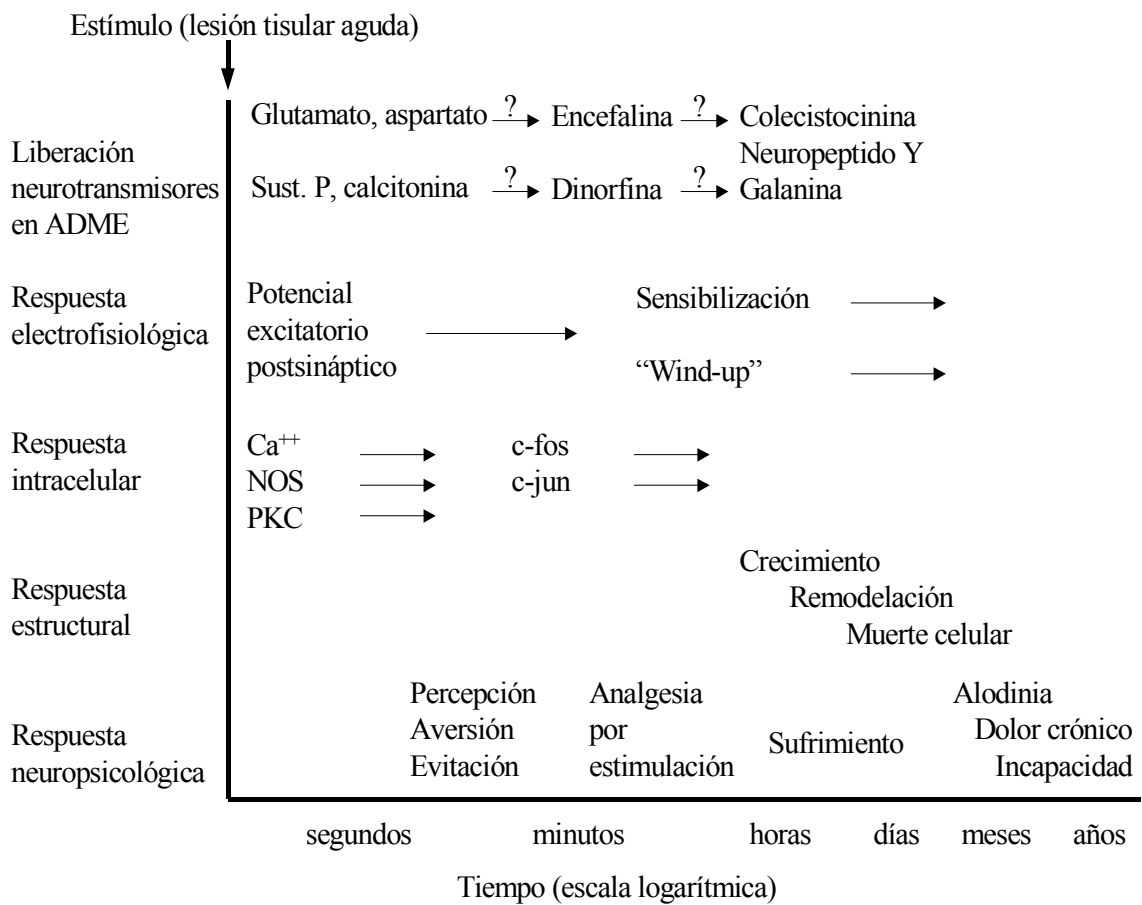
Figura 10
 Consecuencias de la lesión tisular en pacientes tras cirugía
 (Modificado de Sinatra RS, 1998⁵⁷).



Respecto al dolor agudo postoperatorio, en la actualidad se considera como la fase inicial de un proceso nociceptivo persistente y progresivo, desencadenado por la lesión tisular quirúrgica⁴⁰ (Figura 11).

Figura 11

Consecuencias a corto, medio y largo plazo, de la lesión tisular aguda



La lesión tisular aguda desencadena una cascada de respuestas de distinto orden y magnitud, que podrían desembocar en la aparición de dolor crónico. c-fos y c-jun: protooncogenes inducidos en neuronas de la médula espinal por distintos estímulos y que regulan la expresión de otros genes implicados en la transmisión nociceptiva. (Modificado de Jones JG, 1996⁶⁰).

Tras el estímulo quirúrgico se produce de forma inmediata (segundos, minutos) la liberación de neurotransmisores y la activación de canales iónicos y de

enzimas intracelulares; en una fase posterior (minutos-horas) se induce la expresión de ciertos genes (c-fos, c-jun) implicados en la transmisión nociceptiva implicados en los fenómenos de plasticidad neuronal, sensibilización y “windup”. Finalmente, si no se suprimen de forma adecuada las respuestas desencadenadas por el estímulo inicial, se ha postulado que lesiones tisulares limitadas podrían abocar en cuadros de dolor crónico, aunque esta hipótesis no ha sido demostrada de forma definitiva⁵⁹. Esto justifica la trascendencia que puede tener a largo plazo el cómo se aborde la agresión quirúrgica en el momento de la intervención.

Para prevenir o disminuir esta respuesta al estrés quirúrgico y las consecuencias que se derivan, se han evaluado diversas estrategias: 1) disminución de la intensidad del trauma quirúrgico utilizando técnicas mínimamente invasivas (por ejemplo la cirugía laparoscópica); 2) administración de dosis elevadas de opioides durante la anestesia general que inhiben la respuesta hormonal intraoperatoria, pero no la postoperatoria⁶¹; 3) administración de substratos que reducen el catabolismo (glutamato, arginina, hormonas anabólicas); 4) bloqueo del estímulo aferente mediante anestésicos locales, administrados utilizando diversas técnicas (infiltración de la herida, bloqueo epidural, intradural, etc)⁶². Otros procedimientos tales como la administración previa al estímulo quirúrgico de anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) o clonidina, han demostrado ser menos efectivos que el bloqueo con anestésicos locales⁶³.

Como hemos visto anteriormente la agresión quirúrgica induce una respuesta neuro-humoral generalizada, que incluye fenómenos de facilitación de la transmisión nociceptiva e hiperalgesia (Figura 10). Revisaremos a continuación la morbilidad post-quirúrgica sobre diversos órganos y sistemas, así como su relación con el tratamiento del dolor postoperatorio.

Cardiovascular

En el periodo postoperatorio, las complicaciones cardiacas ocurren en un 1-3 % de los pacientes de cirugía mayor, con una mayor incidencia (2-15 %)

en aquellos con factores de riesgo cardiaco preoperatorio⁶⁴⁻⁶⁵. Su etiología es multifactorial y está en relación con un aumento del tono simpático que induce taquicardia, hipertensión, aumento del trabajo cardiaco y una reducción en el aporte de oxígeno al tejido cardiaco relacionada además con la hipoxemia postoperatoria⁶⁴ (Figura 10). La presencia de dolor puede incrementar la morbilidad cardiaca y su tratamiento, especialmente cuando se utilizan técnicas epidurales, puede reducir la descarga simpática⁶². Sin embargo, hasta el momento no ha podido ser demostrado de forma definitiva que el tratamiento efectivo del dolor modifique la morbilidad cardiaca postoperatoria; este hecho podría estar en relación a que no se trataron de forma simultánea otros factores de riesgo cardiológico tales como la hipoxemia, la taquicardia y la hipovolemia⁶⁶⁻⁶⁷.

Tromboembólica

La etiología del tromboembolismo postoperatorio se explica basándose en la triada de Virchow: disminución en el flujo de las extremidades inferiores, hipercoagulabilidad y disminución de la fibrinólisis. Se ha demostrado que estos factores mejoran cuando se utiliza analgesia epidural⁶², ya que esta reduce el tono simpático e incrementa el flujo sanguíneo. El resultado es una reducción en las complicaciones tromboembólicas, tras prótesis de cadera y rodilla, prostatectomías y en cirugía vascular. Sin embargo la aplicación conjunta de un adecuado tratamiento del dolor junto a otras medidas tales como la administración de heparina y la deambulación precoz, permiten una mayor reducción en la incidencia de complicaciones tromboembólicas.

Pulmonar

Se ha postulado que las complicaciones pulmonares postoperatorias (atelectasias, neumonía) están en relación con diversos factores tales como la activación de diversos sistemas humorales (ácido araquidónico, citocinas, factores de adhesión endotelial), la posición supina que dificulta la mecánica pulmonar y la oxigenación, y finalmente con el dolor que estimula reflejos neurales que inhiben la función diafragmática⁶⁸. Un tratamiento adecuado del dolor puede mejorar, pero

no elimina la morbilidad pulmonar postoperatoria^{62,69}; sin embargo cuando el control del dolor permite una fisioterapia adecuada y una deambulación precoz, las complicaciones pulmonares disminuyen⁷⁰. Respecto al tipo de técnica analgésica utilizada, no todas muestran la misma eficacia sobre el dolor y la mejora de la función respiratoria; así la analgesia epidural utilizando anestésicos locales, asociados o no a opioides, es aparentemente de mejor “calidad” que la obtenida por la administración de opioides por vía sistémica utilizando el método de analgesia controlada por el paciente (PCA)⁷¹. Sin embargo con la analgesia epidural existen aferencias nociceptivas viscerales parasimpáticas que escapan a su control⁷², por lo que es importante asociar opioides y otros analgésicos de acción supraespinal. A pesar de todas las medidas disponibles (adecuado manejo intraoperatorio, analgesia postoperatoria, cirugía mínimamente invasiva y deambulación precoz) las complicaciones pulmonares siguen siendo importantes en la mayor parte de estudios realizados.

Gastrointestinal

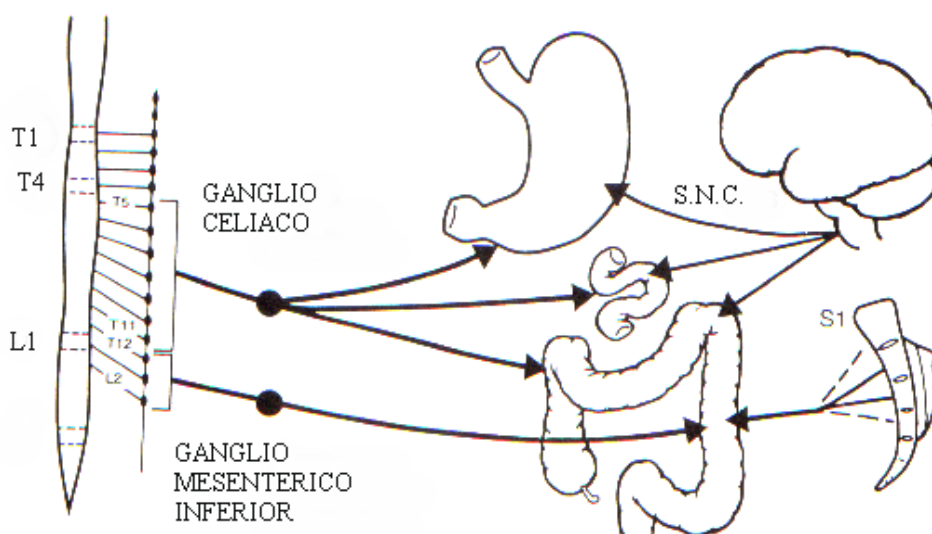
La disfunción gastrointestinal se traduce en alteraciones de la motilidad que producen ileo, náuseas y vómitos, y una reducción de la función de protección de la pared intestinal frente a endotoxinas y bacterias. Los factores más importantes para su aparición son la localización de la cirugía, la técnica anestésica y el uso de opioides. La reducción de la motilidad, durante 24 horas a nivel gástrico y del intestino delgado y durante 48-72 horas a nivel del colon, se debe en parte a la activación de vías eferentes simpáticas inhibitorias⁶² (Figura 12).

La analgesia epidural con anestésicos locales al bloquear las aferencias simpáticas reduce significativamente el ileo⁷³. Esto permite una nutrición enteral precoz disminuyendo las pérdidas de nitrógeno, las complicaciones infecciosas y la duración de la estancia hospitalaria, mejorando además la función del sistema inmune⁷⁴. El método analgésico más adecuado para mejorar la motilidad gastrointestinal es por tanto la administración de anestésicos locales epidurales⁶², ya que se ha postulado que la administración conjunta de opioides, prolonga el

ileo independientemente de su vía de administración⁷⁵. Por tanto una forma de mejorar la disfunción gastrointestinal es combinar una nutrición enteral precoz con pautas analgésicas que restablezcan la motilidad gastrointestinal normal.

Figura 12

Efecto de la inervación autonómica sobre la motilidad gastrointestinal.



El bloqueo segmentario de los dermatomas torácicos con anestésicos locales bloquea selectivamente las aferencias nociceptivas y los nervios simpáticos eferentes, preservando la inervación parasimpática (vehiculizada por el vago y nervios sacros). (Modificado de Liu S y cols, 1995⁶²).

Inmunitaria e infecciosa

La función inmunitaria se altera tras la cirugía⁵⁹, habiéndose implicado varios factores: la respuesta neuroendocrina, la hipotermia y la transfusión sanguínea⁶⁰. Esta inmunosupresión se traduce en un retraso en la respuesta frente a la estimulación antigénica, una disminución en la producción de anticuerpos por las células T, la producción de interleukina-2 e interferón- γ , y un aumento en la producción de radicales libres y la actividad de neutrófilos y macrófagos⁵⁹. Las consecuencias clínicas de estos cambios inmunológicos son

un incremento en la susceptibilidad a las complicaciones infecciosas⁷⁶ y probablemente un aumento en el riesgo de recurrencia tumoral tras cirugía oncológica⁷⁷. En la clínica humana no ha podido ser demostrado un efecto beneficioso de la analgesia sobre la reacción inmunitaria, aunque diversos estudios han analizado su influencia sobre las complicaciones infecciosas⁷¹; en cambio el tipo de intervención (cirugía mayor), la hipotermia y la transfusión incrementan la inmunodepresión y el riesgo de infección.

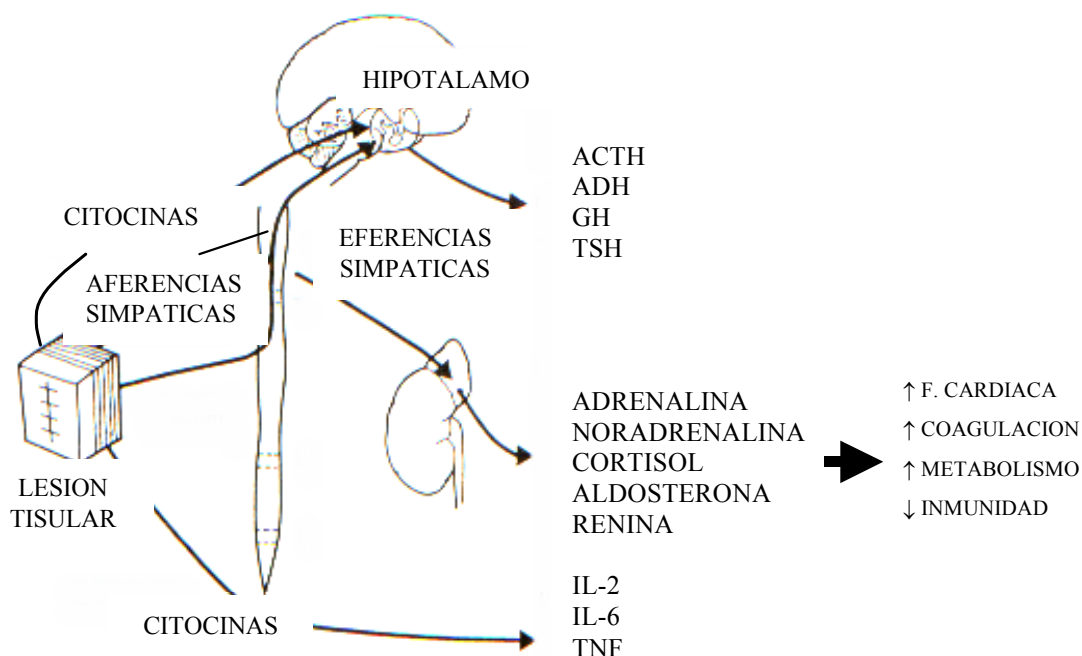
Neuroendocrina y metabólica

La liberación hormonal inducida por la agresión quirúrgica se produce como consecuencia de la estimulación del sistema nervioso autónomo central y periférico, que induce la liberación de hormonas catabólicas (cortisol, glucagón) y catecolaminas, y la inhibición de hormonas anabolizantes (insulina, testosterona)⁶⁶ (Figura 13). Por otra parte los tejidos lesionados contribuyen a esta respuesta humoral liberando múltiples mediadores, tales como citocinas, leucotrienos, prostaglandinas, óxido nítrico, endotoxinas, etc. El efecto clínico que aparece es un hipermetabolismo con proteólisis e hiperglicemia, hipernatremia, hipofosforemia e hipomagnesemia, que pueden ser incrementadas por la liberación de hormona antidiurética (ADH) y de aldosterona⁵⁹.

Todas estas respuestas, consecuencia del estrés quirúrgico, se reducen al bloquear los estímulos aferentes con anestésicos locales epidurales, sobre todo en cirugía infraumbilical y de extremidades inferiores. Así se ha demostrado una disminución en los incrementos de cortisol, catecolaminas y glucosa, además de una mejora en el metabolismo proteico⁶². Sin embargo esta reducción es menor cuando la analgesia epidural se utiliza tras cirugía abdominal alta o torácica. Respecto al uso de opioides, sea cual sea su vía de administración, son menos eficaces que los anestésicos locales epidurales, aún siendo algo más efectivos por vía epidural que por vía parenteral⁷¹.

Figura 13

Sustancias implicadas en la respuesta al estrés quirúrgico y sus efectos clínicos.



ACTH: hormona adrenocorticotrópica, ADH: hormona antidiurética, GH: hormona de crecimiento, TSH: hormona tiro-estimulante, IL2: interleukina 2, IL6: interleukina 6, TNF: factor de necrosis tumoral. (Modificado de Liu S y cols, 1995⁶²).

En resumen podemos afirmar que aunque la morbilidad postoperatoria se ha reducido en las últimas décadas, la cirugía mayor continua asociándose a alteraciones cardiológicas, respiratorias, tromboembólicas, intestinales, infecciosas y neuroendocrinas. La incidencia de estas complicaciones se ha intentado disminuir utilizando métodos orientados al tratamiento único de alguno de estos componentes, según la especialidad implicada (terapia antitrombótica, profilaxis antimicrobiana, terapia analgésica, etc.). En general los equipos quirúrgicos se han centrado en disminuir la prevalencia y en el tratamiento de la infección de la herida quirúrgica y el fallo de sutura, ignorando otras complicaciones como las cardíacas y pulmonares. Los anestesiólogos, aún

teniendo en cuenta estas complicaciones, se han centrado en el tratamiento del dolor en el periodo postoperatorio inmediato, cuando la mayoría de complicaciones ocurren en una fase posterior (1-7 días).

En la actualidad se ha demostrado que la forma más adecuada de prevenir la morbilidad quirúrgica en el periodo postoperatorio es un abordaje multimodal que incluye: informar y educar a los pacientes antes de la cirugía, disminuir la agresión de la técnica quirúrgica, mejorar la analgesia postoperatoria, intensificar la fisioterapia respiratoria, acelerar la deambulación y la nutrición enteral precoz^{59,66}. Aunque son escasos los estudios que han analizado este abordaje multimodal, los resultados iniciales muestran una disminución de la morbilidad y de la estancia hospitalaria tras mastectomía⁷⁸, endarterectomía carotídea⁷⁹, prótesis de cadera⁸⁰, bypass coronario⁸¹ y cirugía de colon⁸²⁻⁸⁴. De esta forma en la actualidad se acepta que para conseguir una disminución real en la morbimortalidad postoperatoria, es preciso que exista una colaboración multidisciplinaria entre paciente, cirujano, anestesiólogo, fisioterapeuta y personal de enfermería. Esto conduce a la reconversión de algunas Salas de hospitalización de cirugía en “Unidades de Rehabilitación Postoperatoria” con una mayor dedicación a la rehabilitación precoz, la nutrición y el alivio del dolor⁵⁹.

2.4. IMPACTO ECONOMICO

El dolor postoperatorio y su tratamiento tienen un coste y unos beneficios, ambos con repercusión económica. Los principales aspectos son: la disminución de la morbilidad y de la estancia hospitalaria⁸⁵⁻⁸⁶; y la disminución en la aparición de cuadros de dolor crónico post-quirúrgicos⁸⁷. El problema para su correcta evaluación radica, primero en establecer cuales son los costos directos e indirectos y luego como evaluar económicamente los beneficios resultantes, teniendo en cuenta que muchos de ellos tienen una repercusión a largo plazo.

Se consideran costos directos de la analgesia postoperatoria los fármacos y el material utilizado para su administración. Son costos indirectos el tiempo dedicado por enfermería y los gastos derivados de las complicaciones del propio tratamiento analgésico. Los beneficios se evalúan en base a la disminución en la morbilidad postoperatoria, la disminución en la estancia hospitalaria, el retorno precoz al trabajo y la mejora en la calidad de vida a largo plazo⁸⁷ (Tabla VI).

Tabla VI

Categorías de costos sanitarios. (Modificado de Perry RJ y cols, 1997⁸⁸)

| DIRECTOS | | INDIRECTOS | INTANGIBLES |
|-------------------------|-------------------|----------------------------|-------------|
| MEDICOS | NO MEDICOS | | |
| Medicaciones | Comida | Absentismo laboral | Dolor |
| Días de hospitalización | Transporte | Muerte, incapacidad | Sufrimiento |
| Tipo de cama | Alojamiento | Pérdida de calidad de vida | |
| Procedimientos | Ropa | | |
| Tests | Costos familiares | | |
| Salarios | | | |

Entre las variables enumeradas una de las más estudiadas es la duración de la estancia hospitalaria, por ser un indicador global de la morbilidad postoperatoria y asociarse estrechamente al costo económico que deriva de la atención al paciente ingresado⁸⁵⁻⁸⁶. Sin embargo los estudios prospectivos y randomizados realizados sobre la influencia de la técnica analgésica sobre la reducción de la estancia hospitalaria no han mostrado resultados concluyentes⁸⁹ (Tabla VII), echo que está en relación con la evaluación exclusiva de la influencia de la analgesia sobre los días de hospitalización postoperatoria. Por otra parte cuando una analgesia eficaz se asocia a una fisioterapia activa, una deambulación y nutrición precoces, se ha conseguido disminuir la duración de la hospitalización y su coste tras cirugía de colon^{74,82}. Curiosamente estudios similares en los que también se ha utilizado analgesia epidural tras prostatectomía radical, no han demostrado los mismos beneficios⁹⁰. En este sentido los análisis del coste-beneficio varían en función del tipo de cirugía y del fármaco analgésico

utilizado; así, por ejemplo, el uso de ketorolaco como analgésico ha disminuido el coste frente al uso de meperidina o morfina tras colecistectomía abierta, pero no tras cirugía traumatológica protésica⁹¹.

Aunque la estancia hospitalaria es un componente importante, existen otros factores que contribuyen al costo hospitalario (fármacos, exploraciones complementarias, tipos de cama de hospitalización, tratamiento de las complicaciones, etc)⁸⁸. Así tras cirugía de aorta abdominal se ha observado una disminución de las complicaciones pulmonares y cardíacas, al utilizar analgesia epidural frente a analgesia con opioides parenterales. En este estudio, no disminuyó la estancia hospitalaria, sin embargo se redujo el tiempo en ventilación mecánica, la estancia en cuidados intensivos y el inicio de la ingesta de líquidos, repercutiendo todo ello en una disminución del coste global de hospitalización⁹². Sin embargo en otro estudio realizado también en cirugía de aorta abdominal infrarrenal, en el que se comparaba la analgesia epidural con la obtenida mediante PCA endovenosa, no se observaron diferencias en la estancia, ni en las complicaciones, pero con este último método de analgesia (PCA endovenosa) se producía un ahorro significativo (aproximadamente 2.200 euros) en el gasto por paciente⁹³.

Los estudios más habituales en el campo del coste del dolor postoperatorio, son aquellos que comparan diversas modalidades de tratamiento analgésico. Estos estudios muestran que si se realiza una prescripción adecuada por vía intramuscular, con dosis correctas y de forma pautada, la analgesia obtenida es tan efectiva como la conseguida mediante un sistema de PCA endovenosa y con un coste económico menor⁹⁴. Sin embargo cuando además del coste directo, se contabiliza el coste de vigilancia, los efectos secundarios y el beneficio (satisfacción del paciente), tras cirugía mayor (utilizando morfina como analgésico), el coste más elevado se obtiene para la administración intramuscular, después la PCA endovenosa, la intratecal y finalmente la vía epidural⁹⁵.

Tabla VII

Duración de la estancia hospitalaria valorando exclusivamente el tipo de analgesia: epidural vs parenteral (opioides y AINEs)

| Autor | Pacientes (n) | Días de hospitalización tras | |
|---------|------------------|------------------------------|----------------------|
| | | Analgesia epidural | Analgesia parenteral |
| Plug | 74 | 4,8 ± 0,2 | 7,8 ± 0,6* |
| Miller | 20 | 9,2 ± 1,8 | 11,2 ± 5,4 |
| Rawal | 30 | 7,1 ± 1,2 | 9,0 ± 2,3* |
| Yeager | 53 | 11,4 ± 4,6 | 15,8 ± 12,3 |
| Seeling | 214 | 19,0 ± 1,6 | 18,0 ± 1,6 |
| Jayr | 153 | 18,0 ± 7,0 | 16,0 ± 6,0 |
| Liu | 44 | 4,0 ± 0,5 | 5,1 ± 0,4* |

*P<0,05

Pocos son los estudios que han analizado los aspectos económicos tras histerectomía abdominal. En uno de ellos se comparaba la analgesia obtenida con piritramida (un agonista opioide μ) administrada por vía intramuscular a demanda, frente a su administración mediante PCA endovenosa, durante las primeras 72 horas del postoperatorio⁹⁶. La analgesia y la recuperación observadas fueron similares, pero con una reducción significativa del tiempo de enfermería dedicado al tratamiento analgésico, a partir de las 16 horas del postoperatorio en pacientes que recibían PCA (PCA = 61 minutos, intramuscular = 88 minutos). Sin embargo la relación coste-beneficio (coste del tratamiento versus tiempo de enfermería dedicado al tratamiento del dolor) fue menor para la vía intramuscular (0,35 versus 1,1 para PCA); mientras que la relación coste-eficacia (coste del tratamiento versus suma de las diferencias en la intensidad del dolor: SPID) fue similar para ambos tratamientos. En otro estudio se comparó la analgesia con PCA endovenosa frente a la analgesia pautaada por vía intramuscular durante las primeras 48 horas del postoperatorio tras histerectomía abdominal⁹⁴; se analizaron el dolor, los efectos secundarios, la recuperación funcional, el alta hospitalaria y la satisfacción de las pacientes. No se observaron diferencias en

estas variables, sin embargo el método de PCA fue mas caro, pese a un ahorro en el tiempo que enfermería dedicó al tratamiento del dolor, ya que los costes de material fueron mucho mayores. Otros trabajos cifran en 33 minutos/paciente/día, el ahorro del tiempo que enfermería dedica al control del dolor, cuando se utiliza el método de PCA⁹⁷.

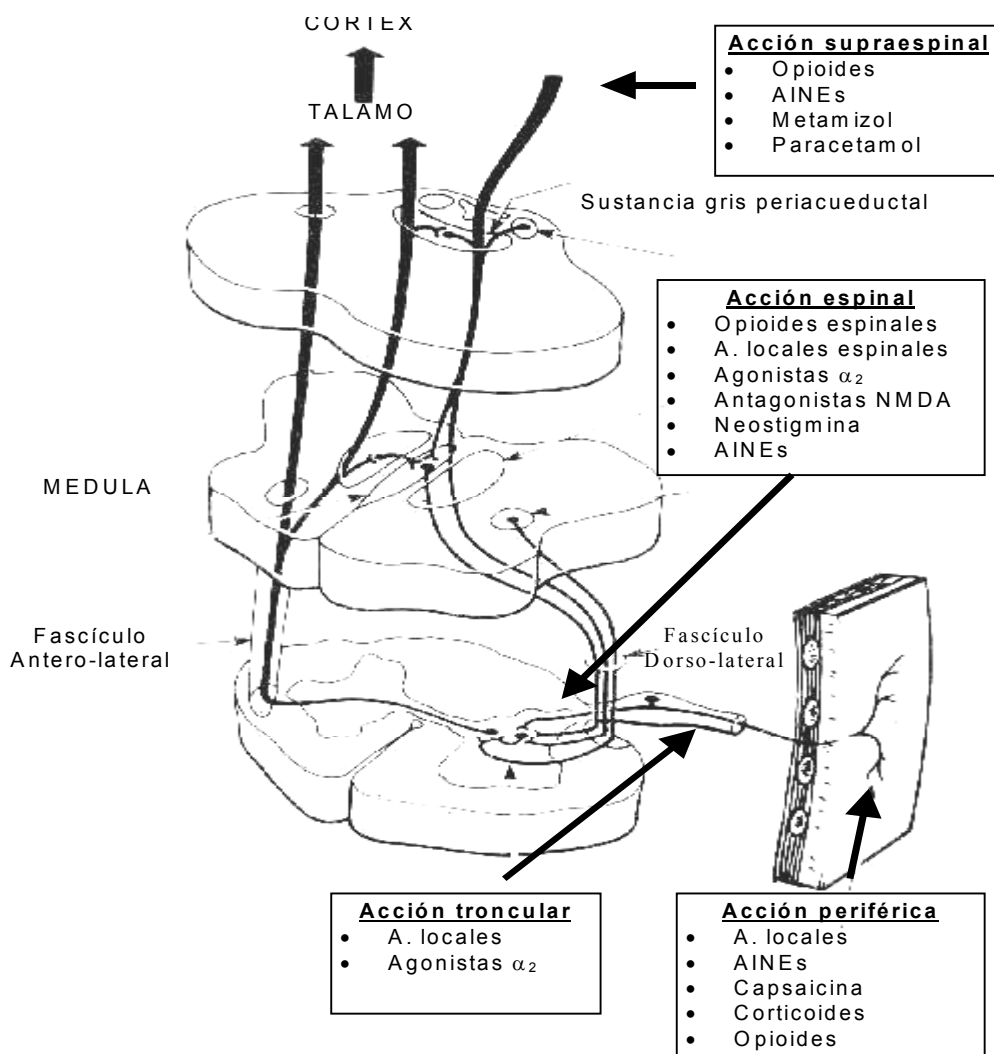
En resumen podemos afirmar que una adecuada analgesia postoperatoria, asociada a una rehabilitación e ingesta precoces, mejoran la recuperación postoperatoria y aceleran el alta hospitalaria, con la consiguiente disminución de costes económicos. Sin embargo los análisis de coste/beneficio muestran que cada tipo de intervención y cada tipo de paciente tienen su método y sus fármacos analgésicos óptimos, por lo que no es adecuado generalizar a partir de los resultados de un estudio para una cirugía determinada. Finalmente hay que considerar que existen unos costes intangibles⁴¹ como son el dolor y el sufrimiento, que no pueden ser evaluados económicamente, pero que sí han de ser siempre considerados en la práctica asistencial.

3. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DEL DOLOR

El tratamiento del dolor agudo postoperatorio puede realizarse con métodos farmacológicos y no farmacológicos (físicos y psicológicos), que actúan inhibiendo o modulando la transmisión del estímulo nociceptivo a nivel periférico, espinal o supraespinal⁹⁸ (Figura 14). Los métodos mas utilizados son los farmacológicos, ya que los no farmacológicos son menos eficaces en el control del dolor agudo y de más difícil aplicación, siendo más útiles en el tratamiento del dolor crónico.

Figura 14

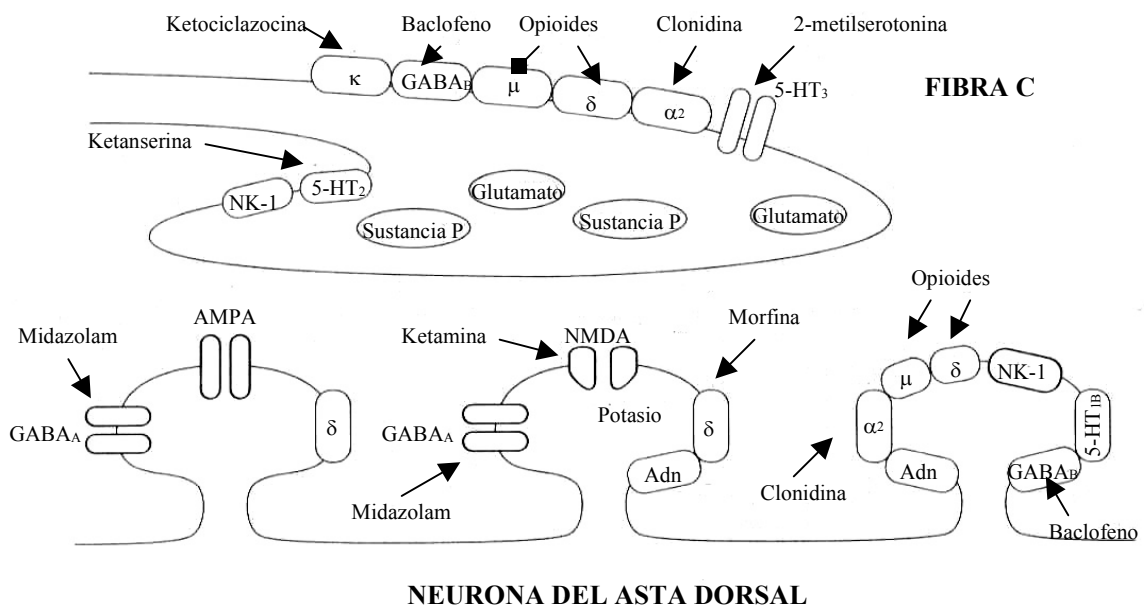
Niveles de actuación de los fármacos analgésicos en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio



Entre los distintos niveles de actuación el asta posterior de la médula espinal, tiene especial relevancia pues al ser un nivel de integración nociceptiva de fácil acceso para el anestesiólogo, ya que permite la administración de ciertos analgésicos capaces de interrumpir la transmisión del dolor. Entre ellos tenemos: a los anestésicos locales, opioides, agonistas α_2 adrenérgicos e inhibidores de la colinesterasa (Figura 15)⁴⁰.

Figura 15

Neurotransmisores y receptores en el asta posterior de la médula espinal, implicados en la analgésica clínica o experimental. Los agentes más utilizados en la práctica diaria son los opioides y la clonidina. (Modificado de Carr DB y cols, 1999³⁹).



Respecto al tratamiento farmacológico del dolor agudo postoperatorio, los analgésicos utilizados habitualmente pertenecen a tres familias cuyos mecanismos de acción están bien establecidos: 1) anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) y antitérmicos-analgésicos (paracetamol, metamizol), 2) opioides, y 3) anestésicos locales. Los AINEs, producen analgesia actuando preferentemente a nivel periférico (y en menor medida a nivel central) inhibiendo

la síntesis de mediadores químicos del dolor, especialmente prostaglandinas, que hipersensibilizan los nociceptores periféricos⁹⁹. Los opioides deben su efecto analgésico a la activación de receptores específicos situados predominantemente en el SNC, tanto a nivel espinal como supraespinal, aunque también se ha demostrado su presencia a nivel periférico durante procesos inflamatorios¹⁰⁰. Los anestésicos locales bloquean de forma reversible la conducción nerviosa en cualquier parte del sistema nervioso a la que se apliquen, fundamentalmente porque dificultan la entrada de Na⁺ a través de la membrana en respuesta a la despolarización nerviosa. El uso de estos fármacos y las técnicas para su administración han de protocolizarse según unos standards de seguridad y eficacia, aunque siempre se acabaran individualizando en función de la intensidad del dolor y de las características del paciente⁴¹. Revisaremos a continuación las principales características de los tres grupos de analgésicos, prestando especial atención a los fármacos que han sido utilizados en el presente estudio (tramadol y metamizol).

3.1. ANALGESICOS OPIOIDES: CLASIFICACION

Los agonistas opioides continúan siendo hasta el momento los mejores analgésicos de los que disponemos. No poseen un “techo” para la antinocicepción, pero la presencia de efectos secundarios hace difícil su administración a las dosis requeridas para obtener una analgesia completa. Su efecto analgésico es debido a la activación del sistema opioide endógeno (SOE), el cual es el principal sistema inhibitorio que modula de forma fisiológica la transmisión nociceptiva en mamíferos. El SOE está compuesto por receptores (receptores opioides) y transmisores (péptidos opioides endógenos), ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central y periférico, en relación con las vías sensoriales que conducen la información nociceptiva. Los agonistas opioides administrados exógenamente, producen analgesia al activar a los receptores opioides.

La clasificación de los fármacos opioides es compleja, pudiendo realizarse según varios criterios: 1) origen: natural, sintético, semi-sintético; 2) estructura química: fenantrenos, fenilpiperidinas, fenilheptilaminas, benzomorfanos, morfinanos; 3) intensidad del dolor que son capaces de suprimir: débiles, potentes; 4) tipo de interacción con el receptor: afinidad por receptores μ , δ , κ , y eficacia (agonistas, antagonistas, agonistas parciales, agonistas-antagonistas) y 5) duración de acción (retardada, corta, ultracorta, etc). En la Tabla VIII se clasifican los opioides según su afinidad y eficacia. De forma resumida, la “afinidad” es la capacidad de una sustancia para unirse a un receptor, mientras que la “eficacia” se refiere al efecto que produce la sustancia al unirse al mismo (desencadena un efecto o no).

En nuestro estudio hemos utilizado tramadol por poseer un doble mecanismo de acción: agonista opioide- μ e inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina, lo que a nivel clínico se traduce en un buen efecto analgésico con una menor incidencia de algunos de los efectos secundarios de los opioides (depresión respiratoria, tolerancia). Los agonistas μ son los que se utilizan como analgésicos en clínica.

Tabla VIII

Opioides: clasificación según afinidad y eficacia.

| OPIOIDES | μ | δ | κ |
|----------------------|--------------|------------|-------------|
| Agonista | | | |
| Potente | Fentanilo | - | - |
| | Morfina | Morfina | Morfina |
| Débil | Tramadol | - | - |
| | Codeina | Codeina | Codeina |
| Antagonista | Naloxona | Naloxona | Naloxona |
| | Naltrexona | Naltrexona | Naltrexona |
| Agonista parcial | Buprenorfina | - | - |
| Agonista-antagonista | Pentazocina | - | Pentazocina |

3.1.1. TRAMADOL

Estructura química

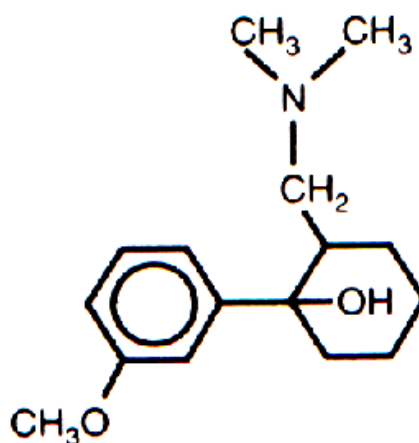
En el presente estudio utilizamos el clorhidrato de tramadol, una 4-fenilpiperidina sintética cuya denominación química es: Trans-2-(Dimetilaminometil)-1-(m-metoxifenil)-Ciclohexanol clorhidrato, y cuya fórmula molecular es: $C_{16} H_{26} Cl NO_2$. Tiene una estructura similar a codeína. Presenta un peso molecular de 299.89, con unos porcentajes correspondientes a carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno de:

C: 64.02 % H: 8.67 % N: 4.67 % O: 10.67 % Cl: 11.84 %

Se presenta como un polvo blanco, amargo, cristalino e inodoro, soluble en agua y alcohol con un pK_a : 9,3, y un pH: 6,8 . En la Figura 16 se muestra su estructura química.

Figura 16

Tramadol: fórmula estructural.



Farmacocinética¹⁰¹

Absorción. El tramadol se absorbe bien por cualquier vía: oral, intravenosa, intramuscular o rectal. Tras administración oral en voluntarios sanos, el tramadol es rápidamente absorbido casi en su totalidad. Aproximadamente dos horas después de la administración de una dosis oral única de 100 mg, se produce un pico en los niveles plasmáticos que alcanza los 280-308 ng/mL. Para una dosis de 100 mg, administrada vía i.v., los niveles plasmáticos presentes a los 15 minutos y a las dos horas son respectivamente de 613 y 409 ng/ml.

Cuando la vía de administración es oral o rectal, el fármaco sufre un primer paso metabólico hepático (sobre todo por vía oral) que disminuye su biodisponibilidad. La biodisponibilidad oral absoluta es del 68 % tras una dosis única, y del 90%-100% tras dosis múltiple, incremento que está en relación al hecho de que el metabolismo hepático de primer paso es saturable. Asimismo, este parámetro farmacocinético se ve incrementado con la edad y en pacientes con disfunción hepática o insuficiencia renal. La presencia de alimentos no altera significativamente la velocidad ni la proporción de fármaco absorbido en las formas de administración oral.

Por vía intramuscular, el tramadol se absorbe completamente (biodisponibilidad del 100 %) con un pico plasmático máximo a los 45 ± 23 minutos; la concentración plasmática eficaz mínima de 100 ng/ml se obtiene a los 11 ± 3.9 minutos.

Distribución. El tramadol sigue un modelo bicompartimental, con un gran volumen de distribución (2,7 L/kg tras su administración oral). La fase inicial de distribución muestra una vida media de aproximadamente 6 minutos. Una vez establecido el equilibrio en la distribución del fármaco, un 80 % del tramadol presente en el organismo se encuentra en el compartimento periférico y el 20 % restante en el compartimento central, lo que indica una elevada afinidad por los tejidos. Se une a proteínas plasmáticas sólo en un porcentaje del 20 %.

Metabolismo. Tanto en humanos como en animales, el tramadol sufre una amplia biotransformación, principalmente hepática, por dos vías metabólicas N y O-desmetilación (fase 1). Posteriormente los productos resultantes de la O-

desmetilación son conjugados con ácido glucurónico (fase 2). En el hombre se han identificado 11 metabolitos, cinco de ellos resultantes de la fase 1 (M1-M5) y los seis restantes son el resultado de la conjugación de los metabolitos M1, M4 y M5 con el ácido glucurónico y el ácido sulfúrico. De todos ellos sólo uno es activo como analgésico (el M1 u O-desmetiltramadol), habiéndose demostrado una ligera correlación entre este metabolito y el efecto analgésico¹⁰². La producción del metabolito M1 depende del isoenzima CYP2D6 el cual forma parte del sistema enzimático del citocromo P-450.

En situaciones de insuficiencia hepática, disminuye el metabolismo tanto del tramadol como del metabolito M1, lo que se traduce en un aumento del área bajo la curva, concentración plasmática-tiempo, y en una prolongación de la semivida de eliminación de ambos.

Excreción. Presenta una cinética de eliminación bifásica. Tanto el tramadol intacto como sus metabolitos son eliminados por vía renal (90 %), siendo la excreción biliar escasa (10 %). El 30 % de la dosis se excreta inalterada en la orina y el 60 % se excreta como metabolitos; alrededor del 0.1 % lo hace en la leche materna.

Los valores de semivida de eliminación de tramadol y M1, y sus desviaciones estándar son 6.3 ± 1.4 y 7.4 ± 1.4 horas respectivamente, cuando el fármaco se administra en voluntarios sanos tanto por vía oral como i.v. Tras la administración de dosis múltiples, la semivida de eliminación se incrementa aproximadamente hasta 7 horas.

En pacientes con insuficiencia renal el aumento de la semivida llega incluso a duplicarse con respecto a los valores obtenidos en presencia de función renal normal. El tramadol no se elimina del plasma por hemodiálisis ni hemofiltración.

Los parámetros farmacocinéticos más relevantes del tramadol y del metamizol tras su administración endovenosa se muestran en la Tabla IX.

Tabla IX*Parámetros farmacocinéticos de tramadol y metamizol*

| Parámetro | Tramadol (100 mg ev) | Metamizol (1000 mg ev) | | | |
|---------------------------|-------------------------|------------------------|-----------|-----------|------------|
| | | MAA | FAA | AA | AAA |
| Vol distribución (litros) | 158.0 (26) | 34 (6.2) | - | - | - |
| t _{1/2α} (horas) | 0.12 (0.02) | - | - | - | - |
| t _{1/2β} (horas) | 3.8 (0.36) | 3.2 (0.8) | 9.7 (2.4) | 6.2 (2.2) | 12.4 (3.7) |
| Aclaramiento (ml/min) | 697 (51) | 28 (17) | 57 (10) | 41 (15) | 62 (18) |

MAA: 4-metil-amino-antipirina; FAA: 4-formil-amino-antipirina;

AA: 4-amino-antipirina; AAA: 4-acetil-amino-antipirina

Los datos se presentan como media y error estándar

Farmacodinamia

El tramadol es un agonista con moderada afinidad por los receptores μ (6000 veces menor que la morfina y 10 veces menor que la codeína) y en menor proporción por los κ y δ (K_i de 2.1, 42.7 y 57.6 μM , respectivamente)¹⁰³, mostrando el metabolito M1 una afinidad por los receptores μ 200 veces mayor que el tramadol¹⁰¹. Impide además la recaptación de noradrenalina (K_i : 0.79 μM) y serotonina (K_i : 0.99 μM), aumentando los niveles de estos neurotransmisores a nivel del SNC¹⁰³⁻¹⁰⁶, lo que produce efecto analgésico ya que estos neurotransmisores inhiben la transmisión de los estímulos nociceptivos, al activar sistemas endógenos de control del dolor (Tabla X). Así los efectos antinociceptivos del tramadol pueden ser parcialmente revertidos con naloxona (antagoniza entre un 30-60 % el efecto antinociceptivo, según el modelo estudiado), α_2 antagonistas y bloqueantes de los receptores 5-HT. Este doble mecanismo de acción explica al menos en parte, una menor incidencia de efectos indeseables, siendo éstos menos frecuentes que con el resto de opioides. En este aspecto, destaca la disminución en la aparición de depresión respiratoria¹⁰², una menor dependencia y una menor inhibición de la motilidad gastrointestinal.

Tabla X

Constantes de afinidad (K_i) para la unión a receptores opioides y la recaptación de monoaminas, del tramadol, sus enantiómeros, codeína y morfina. (Modificado de Scott LJ y cols, 2000¹⁰⁸).

| Opíaceo | Constante de afinidad (K_i : $\mu\text{mol} / \text{l}$) | | | | |
|----------------|--|----------|----------|---------------|-------------|
| | Receptor opioide | | | Recaptación | Recaptación |
| | μ | δ | κ | noradrenalina | serotonina |
| (+/-) tramadol | 2.1 | 57.6 | 42.7 | 0.79 | 0.99 |
| (+) tramadol | 1.3 | 62.4 | 54.0 | 2.51 | 0.53 |
| (-) tramadol | 24.8 | 213 | 53.5 | 0.43 | 2.35 |
| Codeína | 0.2 | 5.1 | 6.0 | NA | NA |
| Morfina | 0.0003 | 0.092 | 0.57 | NA | NA |

NA = no activo a concentraciones de $10 \mu\text{mol} / \text{l}$

El tramadol es una mezcla racémica de 2 enantiómeros, cada uno de los cuales posee una afinidad distinta por los diferentes receptores: el (+)-tramadol es un agonista selectivo de los receptores μ e inhibe la recaptación de serotonina, y (-)-tramadol inhibe principalmente la recaptación de noradrenalina e incrementa su liberación¹⁰³⁻¹⁰⁴. También el metabolito M1 presenta las formas racémicas (+) y (-), siendo O-desmetilados por el isoenzima CYP2D6 (del citocromo P450) el cual presenta polimorfismo genético, con un 7 % de metabolizadores lentos en la población general de raza caucásica. El efecto analgésico depende sobre todo del (+)-M1¹⁰⁷. Por tanto las investigaciones actuales parecen demostrar que el (+)-M1 es el principal responsable del efecto agonista μ del tramadol, mientras que los enantiómeros (+) y (-) del tramadol producen efecto analgésico inhibiendo respectivamente la recaptación de noradrenalina y serotonina¹⁰¹. Entre ambos enantiómeros parece existir una interacción complementaria y sinérgica en cuanto a su efecto analgésico, pero no en cuanto a sus efectos secundarios¹⁰³. El fármaco se comercializa como el isómero trans del racemato, formulación más potente que cualquiera de los enantiómeros por separado.

Efecto analgésico

El tramadol, es un analgésico de eficacia demostrada y bien tolerado. Fue comercializado por primera vez en Alemania en 1977 bajo patente de Grünenthal y actualmente se encuentra disponible en más de setenta países, habiendo sido tratados durante estos años más de cuarenta millones de pacientes. En marzo de 1994, el tramadol obtuvo el permiso de la Food and Drugs Administration (FDA) para ser comercializado en Estados Unidos para el tratamiento de varios tipos de dolor, de carácter moderado a intenso. Las recomendaciones de la OMS en cuanto a su utilización lo sitúan en el segundo escalón del tratamiento del dolor, donde se requiere el uso de opioides menores o menos potentes.

El tramadol se utiliza tanto en el tratamiento del dolor agudo como crónico, habiéndose demostrado su eficacia para el alivio del dolor nociceptivo y también para ciertos tipos de dolor neuropático¹⁰⁷⁻¹⁰⁸. En el tratamiento del dolor agudo puede administrarse por vía oral, intramuscular, endovenosa y rectal. Las dosis recomendadas en humanos son de 1-1,5 mg/kg en adultos y de 1-2 mg/kg en niños, administrados a intervalos de 4-6 horas, siendo la dosis máxima recomendada de 400 mg en 24 horas (600 mg con PCA). La equivalencia con distintos analgésicos se ha analizado valorando el consumo mediante PCA endovenosa¹⁰⁹, comparando el consumo de los analgésicos en los mismos tipos de intervención (Tabla XI).

En el tratamiento del dolor postoperatorio la administración parenteral u oral de tramadol alivia el dolor moderado-severo tras diversos tipos de cirugía (abdominal, ortopédica, cardíaca), disminuyendo la intensidad del dolor (valorado mediante una EVA) en un 46-57 %¹⁰⁸. Respecto al uso de tramadol para el tratamiento del dolor crónico, son precisos más estudios que analicen su efecto en función de dos variables: por una parte las consecuencias de la acumulación del metabolito activo M1; y en segundo lugar las características del dolor (nociceptivo, neuropático), ya que debido a su doble mecanismo de acción podría actuar de forma diferencial sobre los diferentes tipos de dolor¹⁰⁷⁻¹⁰⁸.

Tabla XI

Dosis equipotentes de distintos analgésicos, utilizando un sistema de PCA endovenosa. (Modificado de Lehmann KA, 1997¹⁰⁹).

| Opiáceo | Dosis equivalente en relación a morfina |
|-------------|---|
| Morfina | 1 |
| Sufentanilo | 0.004 |
| Fentanilo | 0.01 |
| Alfentanilo | 0.15 |
| Meperidina | 8.63 |
| Tramadol | 10.24 |
| Metamizol | 120 |

Efectos indeseables. Tolerancia y seguridad¹⁰¹

La incidencia de efectos indeseables tras la administración de tramadol en el tratamiento del dolor agudo varia en los estudios publicados. Con los datos obtenidos de varios ensayos clínicos realizados en más de 21000 pacientes, un 15.3 % de los pacientes tratados presentaron efectos secundarios, la mayoría dependientes tanto de la dosis como de la vía de administración, siendo los más habituales tras la administración intravenosa: náusea (16.2 %), somnolencia (7.1 %), vómito (6.2 %), mareos (3.5 %), sequedad de boca (3.4 %) y sudoración (3.4 %) ¹⁰⁸. A dosis equipotentes, su capacidad para producir depresión respiratoria es menor que la de otros opioides ^{102,110}. En un estudio reciente, se comparó la eficacia y seguridad del tramadol con respecto a la morfina, administrados mediante PCA, en el tratamiento del dolor tras cirugía infraumbilical. Los resultados muestran que la analgesia obtenida, la sedación y los vómitos, fueron similares con ambos tratamientos, siendo mayor la aparición de náuseas y mareos con tramadol ¹¹¹. Su acción sobre el músculo liso también es menor que con otros opioides, por lo que disminuye la posibilidad de colestasis, retención urinaria y constipación. A dosis terapéuticas no provoca inestabilidad cardiovascular, pero si la dosis excede los 10 mg/kg pueden aparecer efectos

inotrópicos negativos. Su acción antitusígena por vía oral es más potente que la de la codeína.

Se han descrito reacciones anafilácticas en pacientes con alergia a la codeína, dada la similitud estructural, por lo que está contraindicado si existe hipersensibilidad previa a opioides.

Los efectos descritos sobre el SNC son dolor de cabeza, fatiga, mareos y, en ocasiones cuando se utilizan dosis elevadas, temblores y convulsiones. En este sentido aumenta el riesgo de convulsiones, al igual que la morfina y otros opioides, en pacientes que reciben un tratamiento concomitante que disminuya el umbral epileptógeno (como por ejemplo antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), sin embargo por sí mismo no parece inducir convulsiones¹¹².

Sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas explican un menor riesgo de potencial adictivo que con otros opioides (0.7 – 1.5 casos por 100.000 individuos¹¹³), siendo los principales factores: una menor afinidad y eficacia sobre los receptores opioides μ , un inicio de acción lento y el bloqueo de la recaptación de noradrenalina¹⁰⁸.

Han sido identificadas pocas interacciones relacionadas con tramadol. No deben administrarse a pacientes que tomen inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), ya que estos bloquean el metabolismo intracelular de la serotonina y noradrenalina; puesto que el tramadol bloquea la recaptación de estas aminas, con la administración conjunta de estos fármacos se pueden sumar sus efectos y provocar reacciones adversas graves.

La administración concomitante de tramadol con fármacos que presentan actividad como inductores hepáticos (carbamazepina, etc.) incrementa el metabolismo del tramadol, con la consecuente pérdida de eficacia analgésica. La quinidina, inhibidor selectivo del isoenzima 2D6 del citocromo P450, provoca la inhibición de la O-desmetilación del tramadol y como consecuencia los niveles plasmáticos de tramadol aumentan y los de M1 disminuyen, aunque la significación clínica de esta interacción aún no está completamente establecida.

3.2. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs) y ANALGESICOS-ANTITERMICOS (A/A). CLASIFICACION.

Los analgésicos AINEs y A/A son un conjunto de compuestos químicamente heterogéneos (Tabla XII), pero que comparten ciertos efectos tanto terapéuticos como adversos, y que además presentan claras diferencias con los analgésicos opioides^{99,114}.

Tabla XII

Clasificación de los analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Principales fármacos representantes de cada grupo.

| Grupo farmacológico | Fármaco prototipo |
|----------------------------|--------------------------|
| ACIDOS | |
| Salicílico | Acido acetilsalicílico |
| Enólicos | |
| Pirazolonas | Metamizol |
| Pirazolidindionas | Fenilbutazona |
| Oxicams | Piroxicam y meloxicam |
| Acético | |
| Indolacético | Indometacina |
| Pirrolacético | Ketorolaco |
| Fenilacético | Diclofenaco |
| Piranoindolacético | Etodolaco |
| Propiónico | Naproxeno |
| Antranílico | Acido mefenámico |
| Nicotínico | Clonixina |
| NO ACIDOS | |
| Sulfoanilidas | Nimesulida |
| Alcanonas | Nabumetona |
| Paraaminofenoles | Paracetamol |

Los AINEs o analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, se denominan de esta forma para diferenciarlos de los glucocorticoides con actividad antiinflamatoria. Aunque la mayoría de los componentes de este grupo comparten las tres acciones que los definen (analgésica, antitérmica y antiinflamatoria), su eficacia relativa para cada una de ellas puede ser diferente, incluso alguno de ellos como son el paracetamol no posee actividad antiinflamatoria, por lo que tiende a excluirse de este grupo en algunas clasificaciones¹¹⁴. También el metamizol posee escasa actividad antiinflamatoria.

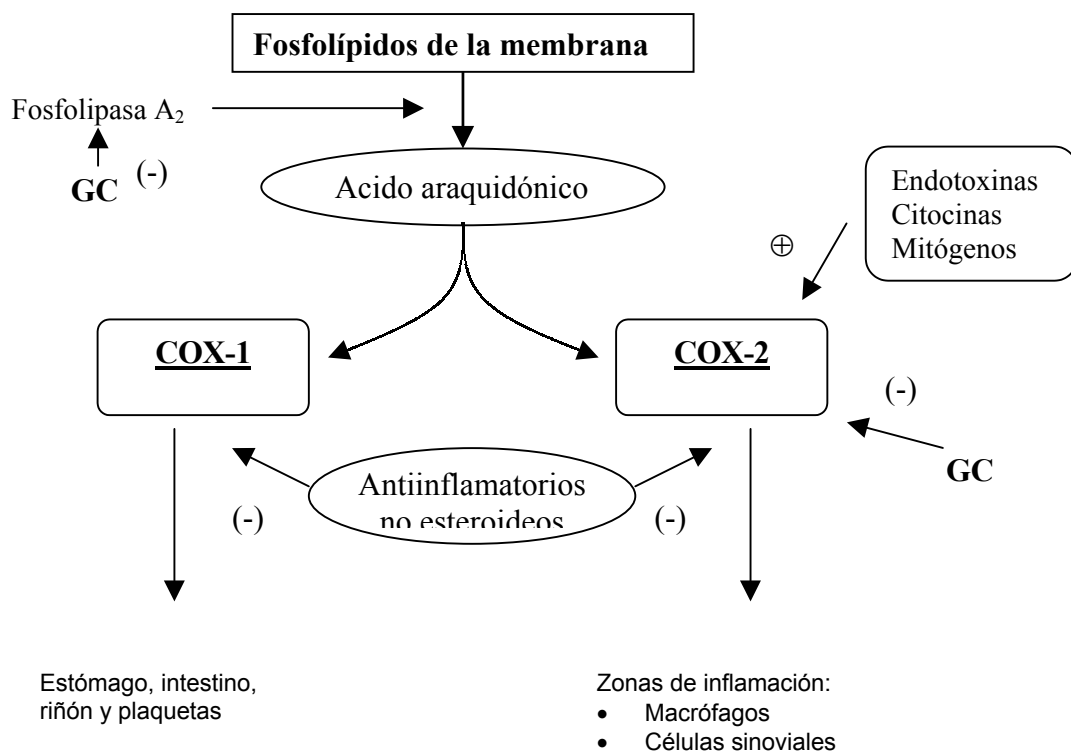
Aunque a los analgésicos no opioides se les atribuía inicialmente una acción exclusivamente periférica, se ha demostrado que no sólo actúan inhibiendo la ciclooxigenasa a nivel del nociceptor, sino que también modulan la transmisión del impulso nociceptivo a nivel del sistema nervioso central. Entre los mecanismos propuestos para explicar dicha acción están la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel espinal y cerebral, la activación de fibras serotoninérgicas descendentes, y la acción a nivel de membranas celulares interfiriendo la transducción de señales dependientes de las proteínas G.

Los principales efectos terapéuticos y muchas de las reacciones adversas de estos fármacos pueden explicarse por su efecto inhibitor de la actividad de las ciclooxigenasas (COX), enzimas que convierten el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos inestables (PGG₂ y PGH₂), los cuales se transforman en prostaglandinas (PG), prostaciclina (PGI₂) y tromboxanos, sustancias conocidas globalmente con el nombre de eicosanoides¹¹⁴. Estos agentes participan, en diverso grado, en los mecanismos patógenos de la inflamación, el dolor y la fiebre; así las prostaglandinas son capaces de inducir dolor, inflamación, fiebre y vasodilatación; la prostaciclina produce vasodilatación e inhibe la agregación de las plaquetas, mientras que los tromboxanos causan vasoconstricción y agregación plaquetar. La inhibición de su síntesis da lugar a la actividad terapéutica de los AINEs. Sin embargo, dada la participación de los eicosanoides en múltiples procesos fisiológicos, su inhibición es también responsable de las reacciones adversas características de estos fármacos, como lesiones gástricas, alteraciones de la coagulación, e insuficiencia renal.

Recientemente, como se muestra en la figura 17, el descubrimiento de la existencia de al menos dos isoformas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), con localizaciones y funciones diferentes, ha permitido la introducción de nuevos fármacos que inhiben selectivamente una u otra isoforma. La COX-1 es una enzima constitutiva o fisiológica (se ha encontrado en vasos sanguíneos, plaquetas, estómago, intestino y riñón, entre otros), y su actividad está relacionada con la participación de las PG y tromboxanos en el control de funciones fisiológicas. En cambio, la COX-2 es una enzima que puede ser constitutiva o inducible (hasta 20 veces durante procesos inflamatorios) que aumenta en determinadas células, como por ejemplo en macrófagos, monocitos, células endoteliales y sinoviales, en relación al estímulo o lesión inflamatoria¹¹⁵ (Figura 17). La forma constitutiva de la COX-2, se ha postulado que participa en la transmisión nociceptiva a nivel del SNC y periférico¹¹⁵.

Figura 17

Representación esquemática de la acción de los AINE, glucocorticoides (GC) e inductores de la expresión sobre la COX-1 y COX-2. (Modificado de Feria M, 1998⁹⁹).



La mayoría de AINEs inhiben de manera no selectiva la actividad enzimática de ambas isoformas, o en mayor medida la de la COX-1, aunque los mecanismos de inhibición son algo diferentes. La importancia terapéutica que representa disponer de inhibidores selectivos de la COX-2 reside en el hecho de poder utilizarlo en el tratamiento de procesos inflamatorios, sin ocasionar ninguna de las reacciones adversas (gastrointestinales, renales o de coagulación) que caracterizan a los AINEs convencionales¹¹⁶. Sin embargo hasta el momento los AINEs COX-2 disponibles para uso clínico (celecoxib y rofecoxib) no han demostrado hasta el momento de forma clara un mejor perfil de seguridad renal, desconociéndose si la incidencia de efectos adversos sobre otros órganos es menor que la de los AINEs no selectivos¹¹⁷.

3.2.1. METAMIZOL

Estructura química

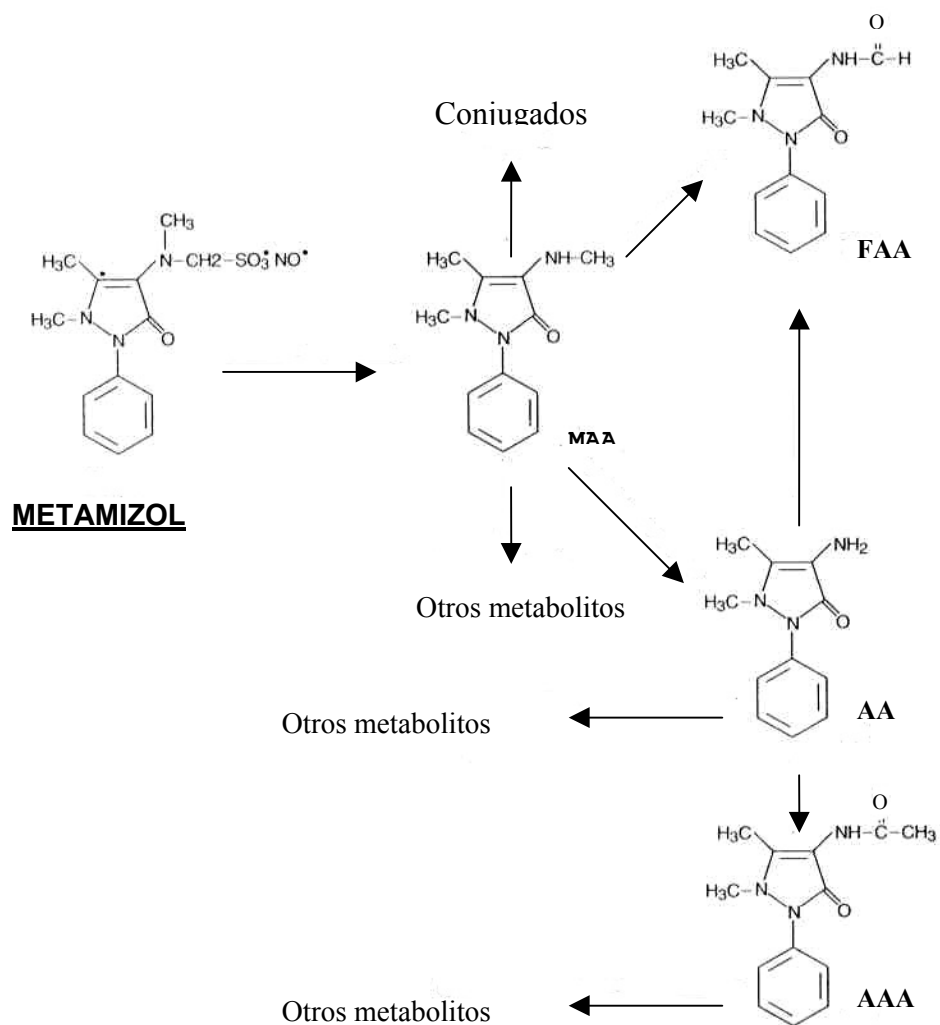
El metamizol también ha sido denominado: analgin, dipirona, metampirona, noraminopiridina y sulpirina. Sintetizado por Max Bockmühl, fué utilizado por primera vez en 1913 y comercializado en 1922. Pertenece al grupo de las pirazolonas y su denominación química es: 2,3-dimetil-1-fenil-5-pirazolona-4 metilamino metanosulfonato magnésico. Su fórmula molecular es: $C_{13} H_{16} Mg N_3 O_3 S \cdot H_2O$. Tiene un peso molecular de 336.3 y su composición es:

C: 46.39 % H: 5.35 % Mg: 7.23 % O: 19.03 % N: 12.49 % S: 9.51 %

Se presenta como un polvo blanco, inodoro, de sabor amargo, muy soluble en agua y alcohol metílico e insoluble en éter. Las soluciones acuosas pueden colorearse de amarillo por exposición al aire y la luz. Su pH en solución acuosa es neutro y su pKa es 2,1. En la figura 18 se muestra su fórmula estructural y su biotransformación que da origen a cuatro metabolitos principales.

Figura 18

Metamizol: fórmula estructural y biotransformación. MAA: 4-metil-amino-antipirina; FAA: 4-formil-amino-antipirina; AA: 4-amino-antipirina; AAA: 4-acetil-amino-antipirina.



Farmacocinética¹¹⁸

El metamizol es un profármaco que en solución acuosa, a temperatura ambiente y en presencia de O₂, se hidroliza espontáneamente de modo no enzimático dando lugar a diversos metabolitos. Está aceptado que el metamizol en solución acuosa y en presencia de O₂ se convierte en un grupo de derivados pirazolónicos activos de los cuales el metabolito MAA (4-metil-aminoantipirina), es farmacológicamente el más importante.

Absorción. Tanto tras su administración oral, intramuscular o intravenosa es muy difícil detectar metamizol en plasma como tal, excepto durante breves momentos antes de su paso por el hígado, donde se metaboliza. In vitro, la vida media de degradación del metamizol es de 16 minutos.

Tras la administración oral de 46 mg/kg en dosis única, se alcanzan niveles plasmáticos máximos entre 1.5-2 horas. En administración a voluntarios sanos de una dosis única de 1 gramo de metamizol tanto en forma de comprimidos como en solución oral, supositorios, inyección intramuscular e intravenosa, la biodisponibilidad del metabolito MAA, es alrededor de un 85 % en todos los casos excepto tras la administración rectal, que es del 54 %.

Estos mismos estudios para el metabolito MAA demostraron que la concentración plasmática máxima (C_{max}) y los tiempos que se tardan en alcanzar esta concentración (t_{max}) para las vías oral e intramuscular son prácticamente iguales, con unos valores de C_{max} de, 11.4 ± 3.1 mg/L y 12.33 ± 0.83 mg/L respectivamente, y unos t_{max} de 1.43 ± 0.07 h y 1.7 ± 0.7 horas respectivamente. No ocurre lo mismo en el caso de la vía rectal, donde la absorción no es completa y se encuentra retrasada, con un valor de C_{max} de 6.1 ± 1.9 mg/L y un t_{max} de 2.4 ± 1.2 h. Se ha podido demostrar que los niveles de MAA administrando dosis similares de metamizol por diferentes vías (oral, intramuscular e intravenosa) son similares entre los 60 y 120 min.

En cuanto al efecto de la ingesta de alimentos sobre la absorción oral, solamente se aprecia un ligero retraso en el tiempo de absorción, sin variaciones en el resto de parámetros farmacocinéticos.

Distribución. Sigue un modelo bicompartimental, distribuyéndose homogéneamente por todo el agua corporal, por lo que no se acumula en los tejidos (inflamados o no inflamados). Esta podría ser una de las causas de su menor toxicidad local gástrica, si lo comparamos con el resto de analgésicos no opioides.

En general, la unión de los cuatro metabolitos principales a las proteínas plasmáticas es baja, lo que explica la ausencia de interacciones a este nivel con otros fármacos. El volumen de distribución (Vd) medio de MAA tras la administración i.v. de metamizol en voluntarios sanos es de 33.5 L, lo que está de acuerdo con sus propiedades hidrófilas.

Metabolismo. Tras su administración oral, el metamizol se hidroliza rápidamente en el estómago por la acción del jugo gástrico y posteriormente sufre una amplia biotransformación que, en humanos, origina más de 20 sustancias. Se detectan en sangre ocho metabolitos, de los cuales hay cuatro perfectamente identificados (Figura 19). Estos son, 4-metil-amino-antipirina (MAA Pm=217.3), 4-formil-amino-antipirina (FAA Pm=231.3), 4-amino-antipirina (AA Pm=203.3) y 4-acetil-amino-antipirina (AAA Pm=245.3), siendo los responsables principales de las acciones farmacológicas el MAA y el AA. Estos cuatro metabolitos suponen alrededor del 60 % de la dosis administradas. El metabolismo presenta importantes variaciones tanto intra como inter individuo, incluso entre cada toma o cada dosis. En un estudio en voluntarios sanos en los que previamente se estableció su capacidad acetiladora, se demostró la existencia de diferencias en el metabolismo de metamizol entre acetiladores rápidos y lentos, en cambio no mostraron variaciones significativas en el resto de parámetros farmacocinéticos.

El primer producto MAA, es metabolizado en el hígado mediante demetilación por el sistema enzimático del citocromo P450 produciéndose AA directamente o pasando por la formación intermedia de FAA. Posteriormente, el metabolito AA forma AAA por acetilación mediada por el sistema polimórfico N-acetiltransferasa hepático, lo que explicaría la gran diferencia interindividual que presentan los niveles plasmáticos de AAA.

El MAA es el primer metabolito que alcanza la C_{max} (3.2 h) y también es el primero en dejar de ser detectable en plasma. Los siguientes en alcanzar la C_{max} son por este orden AA (6.2 h), FAA (9.7 h) y AAA (12.4 h).

La unión a proteínas plasmáticas es baja: MAA: 57 %, FAA: 18 %, AA: 48 %, AAA: 14 %, lo que justificaría en parte la ausencia de interacciones a este nivel con otros fármacos.

Excreción. El metabolito principal en orina es el AAA (21-27 %), seguido por el FAA (11-23 %), el AA (5-9 %) y el MAA (2-4 %). La semivida global de eliminación es de 3-12 horas. La semivida de cada uno de los metabolitos es diferente, siendo el MAA, primer metabolito generado, el primero en desaparecer (3.2 h) continuando con AA (6.2 h) y por último FAA (9.7 h), y AAA (12.4 h). En general, la semivida del fármaco se incrementa con la edad de los pacientes, esto se debe al retraso progresivo que sufren los procesos de metabolismo y eliminación renal desde la infancia hasta la senectud.

En la Tabla IX se muestran los parámetros farmacocinéticos más relevantes de estos metabolitos tras la administración endovenosa de metamizol.

Farmacodinamia

Acción analgésica. El metamizol produce analgesia por su acción a nivel periférico y central. A nivel periférico, inhibe la síntesis de PG (por su acción inhibidora dosis-dependiente sobre la COX), a través de los metabolitos MAA y AA. Sin embargo esta inhibición no es muy potente¹¹⁹, por lo que se ha postulado que podría actuar sobre el sistema del óxido nítrico (NO) – cGMP¹²⁰. Los mecanismos de acción del metamizol a nivel del SNC no están totalmente establecidos, aunque además del sistema NO, se han descrito interacciones con: el sistema serotoninérgico, el gabaérgico (a través de receptores GABA_B), el glutamato (receptores NMDA y no-NMDA), así como aumentando la liberación de glucocorticoides¹²¹.

La activación del sistema opioide por metamizol es poco probable, puesto que la antinocicepción producida por el fármaco en varios modelos de dolor, no se ve afectada por la acción del antagonista opioide naloxona.

En resumen, se han apuntado diferentes hipótesis para intentar explicar el mecanismo de acción del metamizol, aunque en la actualidad aún no se puede afirmar con rotundidad si son uno o varios los mecanismos implicados en su acción, y el lugar preferente donde se produce.

Acción antiinflamatoria. Tanto la molécula original como sus metabolitos, sobre todo la MAA y la AA, poseen actividad antiinflamatoria débil, mientras que la AAA y la FAA carecen de ella. De momento, la relevancia clínica de este efecto se desconoce todavía¹¹⁹.

Acción antipirética e inhibición de la agregación plaquetaria. La acción antipirética y la inhibición de la agregación plaquetaria, se producen por inhibición de la ciclooxigenasa. La COX-1 es sensible sobre todo al metabolito MAA, observándose un efecto antiagregante con dosis superiores a 500 mg, efecto que se mantiene durante 24 h.

Utilización clínica

El metamizol se utiliza fundamentalmente como analgésico y antitérmico, ya que como hemos descrito anteriormente, posee un efecto anti-inflamatorio moderado. La acción analgésica es dosis-dependiente, alcanzándose el efecto máximo a dosis de 2 grs. Se utiliza sobre todo en dolores de intensidad moderada tanto agudos como crónicos. Además ejerce una acción relajante de la fibra muscular lisa por lo que es útil en dolores de tipo cólico, solo o asociado a otros espasmolíticos o anticolinérgicos. Para el tratamiento del dolor agudo puede administrarse por vía oral, intramuscular, endovenosa y rectal. En el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, las dosis utilizadas por vía endovenosa son de 2 gr administrados en intervalos de 6-8 horas, no recomendándose superar una

dosis de 12 gr en 24 horas. La equivalencia con distintos analgésicos valorada mediante PCA, queda reflejada en la Tabla XI¹⁰⁹, siendo su relación de equipotencia con el tramadol aproximadamente de 1:12.

Efectos indeseables. Tolerancia y seguridad

El metamizol posee un índice terapéutico elevado, siendo los efectos secundarios los comunes a todas las pirazonas (sobre todo a causa del metabolito MAA). Sin embargo la baja capacidad del fármaco para inhibir la síntesis de PG parece explicar el escaso porcentaje de reacciones cruzadas con otros AINEs, aunque esta posibilidad existe en la práctica clínica.

Las reacciones adversas más graves son la agranulocitosis provocada por anticuerpos antileucocitarios específicos, y la anemia aplásica, razón por lo que su empleo está restringido en algunos países. Algunos estudios han demostrado que la incidencia real de la agranulocitosis es baja (5-8 casos por millón de habitantes/año) y más aún la de la anemia aplásica (2-3 casos por millón de habitantes/año)¹¹⁸. El riesgo relativo de agranulocitosis por metamizol es ligeramente superior al de otros analgésicos, mientras que el de anemia aplásica con cualquier pirazona es muy bajo. También pueden aparecer otras leucopenias, trombopenias y reacciones cutáneas.

Su acción sobre la mucosa gástrica es moderada-baja cuando se compara con otros fármacos del grupo de los AINEs. De esta forma, el riesgo relativo de hemorragia digestiva alta es de 1.6, muy similar al del paracetamol (1.5), e inferior al del diclofenaco (7.9), el ácido acetilsalicílico (7.2) y el piroxicam (19.1)¹²². Como el resto de AINEs, puede afectar al riñón por inhibición de la síntesis de PG a este nivel, lo que puede tener trascendencia clínica en aquellas situaciones en las que está comprometida la función renal. A dosis elevadas produce hipotensión, efecto que podría estar en relación con el efecto relajante de la fibra lisa muscular.

Como ya se ha comentado, ninguno de los metabolitos del metamizol se une en proporción elevada a las proteínas plasmáticas, por lo que las interacciones a este nivel son prácticamente inexistentes.

En principio se sugirió que la acción de los anticoagulantes cumarínicos se veía incrementada por metamizol, pero en estudios más recientes se ha demostrado que la administración conjunta de dosis terapéuticas de metamizol y anticoagulantes orales no incrementa el efecto anticoagulante.

3.3. ANALISIS COMPARATIVO DE LOS PRINCIPALES EFECTOS FARMACOLOGICOS DEL TRAMADOL Y EL METAMIZOL

El tramadol y el metamizol son por tanto dos analgésicos que individualmente se han utilizado con éxito, en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio en humanos. Actúan mediante diferentes mecanismos de acción, sin embargo sus características farmacocinéticas son similares en lo que respecta a su inicio y duración de acción. Estos hechos, junto a sus características fisicoquímicas (solubilidad por ejemplo) nos hicieron pensar en la posibilidad de utilizarlos conjuntamente en el tratamiento del dolor post-quirúrgico. En el presente trabajo postulamos por tanto, que la asociación de ambos fármacos podría producir una analgesia eficaz, con una menor incidencia de efectos secundarios. En la Tabla XIII se muestran los parámetros más relevantes de ambos fármacos, que pueden tener importancia para el presente estudio.

Tabla XIII*Parámetros más relevantes del tramadol y el metamizol*

| | TRAMADOL | METAMIZOL |
|--|------------------------------|------------------|
| Parámetros farmacocinéticos | | |
| • $t_{1/2\alpha}$ (horas) | 0.12 ± 0.02 | ND |
| • $t_{1/2\beta}$ (horas) | 3.8 ± 0.36 | 3.2 ± 0.8 (MAA) |
| Mecanismo de acción | | |
| • Agonista receptores opiáceos | $\mu \gg \kappa \gg \delta$ | NO |
| • Niveles 5-HT y NA | ↑↑ | ↑ (5-HT)? |
| • Inhibición síntesis PG | NO | SI (±) |
| • Interacción sistema NO-cGMP | NO | SI |
| Efectos farmacológicos | | |
| • Analgesia: dosis equivalente en relación a morfina (= 1) | 10.24 | 120 |
| • Depresión respiratoria | ± | NO |
| • Sedación | ± | ± |
| • Nauseas – vómitos | SI | NO |
| • Dosis máxima en 24 horas | 500 mg (1 ^{er} día) | 12 grs |

ND: no disponible

4. MODALIDADES DE TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO

Desde los inicios de la década de los 80 se ha desarrollado un interés creciente por el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, lo que ha desembocado en la aparición de guías y normas de actuación de carácter profesional^{41,123} y gubernamental¹²⁴. En todas ellas se recogen una serie de puntos estratégicos: información al paciente de las opciones de tratamiento, evaluación rutinaria del dolor, tratamiento preventivo y precoz del dolor, utilización conjunta de técnicas farmacológicas y no farmacológicas, selección del tratamiento en función de la fase del postoperatorio y según la respuesta del paciente, y continuidad en la terapia a lo largo del tiempo⁴⁰.

Se revisaran a continuación algunos aspectos y modalidades de tratamiento del dolor agudo postoperatorio que están en estrecha relación con el presente trabajo experimental. Concretamente se introducirá la analgesia “pre-emptive”, la analgesia balanceada o multimodal, y la analgesia controlada por el paciente (PCA).

4.1. ANALGESIA “PRE-EMPTIVE”

La idea de analgesia “pre-emptive” surge a partir del concepto de plasticidad neuronal (ver apartado 1.4.), por el cual ante un estímulo nociceptivo las neuronas sufren cambios en su función, estructura y perfil neuroquímico³⁰. Tal como se ha mencionado anteriormente la lesión quirúrgica induce cambios en el sistema nervioso que contribuyen a la amplificación y prolongación en el tiempo del dolor postoperatorio¹²⁵. A finales de la década de los 80 los trabajos de Woolf y Wall¹²⁶ introducen el concepto de “pre-emptive analgesia”, que inicialmente se pensó podría tener una aplicación clínica. Estos autores demostraron en animales que los opioides eran más efectivos disminuyendo la excitabilidad neuronal del asta posterior de la médula si se administraban *antes* del estímulo nociceptivo. A

partir de estos estudios surgió la hipótesis de que la administración de analgésicos antes de la cirugía podría prevenir los efectos de la sensibilización central; de esta forma se reduciría la intensidad del dolor postoperatorio y los requerimientos de analgésicos durante un periodo de tiempo superior a la duración de acción de los analgésicos¹²⁷⁻¹²⁸.

Los primeros estudios que intentaron demostrar analgesia “pre-emptive” en el hombre presentaban diversos errores metodológicos. El primero era que no comparaban los efectos del mismo tratamiento realizado antes o inmediatamente después del estímulo quirúrgico. El problema estriba en que en ausencia de un tratamiento post-incisional no es posible determinar si hay un componente central del dolor postoperatorio que pueda ser “prevenido”, ya que un tratamiento analgésico precoz puede reducir la inflamación local y disminuir el dolor postoperatorio, más que inhibir la sensibilización central¹²⁸. Esta acción periférica anti-inflamatoria es especialmente importante cuando se utilizan AINEs y/o infiltración de la herida con anestésicos locales. Otro aspecto que podía alterar los resultados es que en la mayoría de estudios se administraron opioides durante la inducción anestésica, por tanto antes del estímulo quirúrgico, pudiendo atenuar o prevenir el desarrollo de la sensibilización central. El tercer punto que dificultó la interpretación de estos estudios, era el hecho de que la pauta de analgesia postoperatoria utilizada inducía una analgesia casi completa en todos los pacientes, no permitiendo que se estableciesen diferencias entre grupos. Para evitar estos problemas en estudios posteriores se han usado dosis menores de analgésicos en el postoperatorio o se ha utilizado la PCA, autoadministrándose el enfermo las dosis que precisa para el control adecuado del dolor. En base a estos conceptos y debido a la posible importancia clínica de los resultados, se desarrollaron unos criterios metodológicos específicos para estudiar la analgesia “pre-emptive”¹²⁹⁻¹³⁰ que se muestran en la Tabla XIV.

Cuando se analizan estudios¹³¹⁻¹³² que han seguido estos criterios metodológicos, el uso de anestésicos locales (por vía espinal, troncular o en infiltración) no muestra un efecto analgésico “pre-emptive”, y su impacto clínico es

limitado. La administración preoperatoria de AINEs por vía oral u endovenosa no ha mostrado efecto alguno y en algunos casos se cree que podría aumentar el riesgo de sangrado. Por último, con el uso de opiáceos los resultados son contradictorios pero también de escasa trascendencia clínica. El único grupo de fármacos que podría presentar en un futuro un efecto “pre-emptive” son los antagonistas de los receptores NMDA, tales como la ketamina, pero carecemos de momento de resultados definitivos.

Tabla XIV

Criterios metodológicos a seguir en estudios para determinar un posible efecto “pre-emptive” de los analgésicos. (Modificado de Mc Quay HJ, 1988¹²⁹; y Kissin I, 1996¹³⁰).

REQUERIMIENTOS DEL ESTUDIO:

- + Prospectivo, randomizado, doble-ciego
- + Población y cirugía homogéneas
- + Número suficiente de pacientes
- + Comparar la misma dosis de analgésico administrado en el pre y en el postoperatorio
- + Valoración del efecto analgésico una vez finalizada la duración del efecto del fármaco
- + Evaluación postoperatoria adecuada del dolor: escala de dolor, PCA, test de alodinia

ERRORES POTENCIALES

- + Analgesia a demanda, mal cuantificada
 - + Tratamiento analgésico postoperatorio a dosis altas enmascarando posibles diferencias
 - + Dolor postoperatorio insuficiente para demostrar un efecto “pre-emptive”
 - + Efecto “pre-emptive” parcial en el grupo control por la administración de opioides preoperatorios
-

En resumen después del entusiasmo inicial sobre la posibilidad de obtener analgesia “pre-emptive”, ha seguido la decepción tras numerosos ensayos clínicos con resultados negativos, aun cuando se han utilizado criterios metodológicamente correctos. Recientemente se ha propuesto una hipótesis que

podría justificar esta falta de eficacia¹³³, en base a la presencia de tolerancia aguda tras la administración de opiáceos tanto en animales¹³⁴ como en humanos¹³⁵. La tolerancia aguda opioide incrementa los requerimientos de analgésicos, lo que impediría la evaluación del efecto "pre-emptive" de los mismos cuando son administrados antes de la agresión quirúrgica. El fenómeno de tolerancia aguda parece estar en relación a la estimulación de la proteinkinasa C (PKC) inducida por la activación de los receptores opioides; esta kinasa fosforila al receptor NMDA de la misma célula, activando una serie de cascadas que podrían ser responsables de la tolerancia y la hiperalgesia¹³⁶. Así la administración de antagonistas de los receptores NMDA ha conseguido prevenir el fenómeno de hiperalgesia¹³⁷. Por otra parte, en la práctica clínica de la anestesia, la administración "pre-emptive" de analgésicos se realiza de forma rutinaria antes de iniciar el estímulo quirúrgico, por lo que se puede considerar que la "prevención" ya está integrada en la administración de anestesia quirúrgica. Sólo en ciertos casos (como los AINEs o los antagonistas NMDA) la administración "pre-emptive" constituye un cambio de hábitos por parte del anestesiólogo y por tanto la relación riesgo/beneficio ha de ser evaluada. Para los AINEs podría ser desfavorable, sin embargo para los antagonistas NMDA es un campo de investigación prometedor y más a la luz de estas investigaciones recientes. Otros ámbitos donde se requieren más estudios, son en la prevención del dolor crónico y del dolor neuropático post-quirúrgico.

4.2. ANALGESIA BALANCEADA O MULTIMODAL

El tratamiento efectivo del dolor con un sólo fármaco/método es difícil sin un gran gasto en equipo y recursos humanos y/o sin que aparezcan efectos secundarios. Por este motivo surgió el concepto de analgesia balanceada¹³⁸ en la que, a semejanza de lo que ocurre durante la administración de anestesia general, se combinan diferentes fármacos y métodos analgésicos. A la analgesia balanceada se le ha denominado también multimodal¹³⁹. Este tipo de analgesia implica la combinación de dos o más analgésicos, en ocasiones administrados a

diferentes niveles (periférico, espinal), que actúen por distintos mecanismos¹³⁹. La combinación permite utilizar dosis inferiores de cada uno de los fármacos y como consecuencia se mantiene una analgesia efectiva a la vez que disminuyen los efectos adversos. Sin embargo no siempre la administración simultánea de dos o más fármacos analgésicos es beneficiosa, por lo que se ha de evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de las asociaciones. En resumen la analgesia balanceada en el postoperatorio pretende:

- Disminuir la incidencia y gravedad de los efectos secundarios asociados a la administración de dosis elevadas de un sólo fármaco
- Mejorar (si fuera posible) el efecto analgésico
- Disminuir la disfunción orgánica postoperatoria secundaria al estrés quirúrgico

La capacidad para disminuir los efectos secundarios y mejorar el efecto analgésico combinando analgésicos ha sido demostrada en estudios experimentales¹⁴⁰⁻¹⁴¹ y clínicos¹³⁹. De esta forma, las combinaciones más utilizadas en el tratamiento del dolor postoperatorio son:

- Por vía endovenosa: opioides más AINEs o A/A.
- Combinaciones de AINEs, opioides o paracetamol (administrados por vía sistémica), con anestésicos locales infiltrados en la herida o a nivel de nervios periféricos (bloqueos).
- Anestésicos locales y/o opioides administrados por vía espinal, combinados con AINEs, opioides o paracetamol por vía endovenosa.
- Combinaciones espinales de opioides, anestésicos locales y agonistas- α_2 adrenérgicos.

Revisaremos a continuación algunos estudios que han utilizado combinaciones de analgésicos en el periodo postoperatorio, utilizando diversas vías de administración.

Combinaciones de analgésicos utilizados por vía endovenosa

Aunque los opioides continúan siendo los mejores analgésicos de los que disponemos, la aparición de efectos secundarios hace difícil su administración a las dosis requeridas para obtener una analgesia completa. Por este motivo se ha investigado su combinación con AINEs, habiéndose demostrado una disminución en los requerimientos de opiáceos en el control del dolor postoperatorio^{139,142}. Estos estudios sin embargo, no analizan en profundidad la repercusión de las combinaciones sobre la incidencia y gravedad de los efectos secundarios. Otros trabajos que han evaluado la combinación de opioides (codeína¹⁴³, morfina¹⁴⁴) y paracetamol sugieren que dichas asociaciones mejoran la calidad de la analgesia. La combinación de AINEs y paracetamol que se utiliza en algunos centros, no se ha demostrado que presenten ventajas sobre la administración individual de estos analgésicos y por otra parte, esta poco documentada¹⁴⁵.

Respecto a la aparición de efectos secundarios, pese a que el objetivo principal de la analgesia balanceada es la disminución de los mismos, la mayoría de los estudios se han centrado en el análisis de la optimización de la analgesia, sin disponer de una muestra suficiente amplia de pacientes para obtener conclusiones validas sobre la incidencia de efectos secundarios. Los datos obtenidos en las asociaciones opioides-AINEs muestran una disminución en los efectos secundarios (sedación, hipoxemia, náusea-vómito, retención urinaria) de un 25 %¹⁴¹. Respecto a la combinación AINEs-paracetamol los datos son tan escasos que no permiten conclusiones sobre los efectos secundarios. El uso de antagonistas de los receptores NMDA en analgesia multimodal, presenta gran interés desde un punto de vista teórico¹⁴⁶, sin embargo disponemos de pocos fármacos que actúan por este mecanismo, siendo el más estudiado la ketamina. Se han realizado estudios utilizando combinaciones de ketamina+opioides por vía sistémica o epidural, y de ketamina sistémica con combinaciones epidurales de anestésico local+morfina. Los resultados iniciales muestran una mejor calidad de la analgesia, aunque son necesarios más estudios y diferentes procedimientos

quirúrgicos para establecer las dosis óptimas que producen analgesia y a la vez una disminución de efectos secundarios¹⁴⁷.

Combinaciones de analgésicos administrados por vía periférica (infiltración)

Para el tratamiento del dolor postoperatorio a nivel periférico, se han utilizado anestésicos locales¹⁴⁸, AINEs^{149,150}, corticoides, opiáceos¹⁵¹, clonidina¹⁵² o ketamina¹⁵³, pero a excepción de los anestésicos locales, su eficacia terapéutica es escasa. Tan sólo la infiltración con anestésicos locales de la herida operatoria en la cirugía de pared abdominal (sobre todo hernias inguinales) ha mejorado la analgesia postoperatoria y ha disminuido los requerimientos de otros analgésicos¹⁵⁴. La combinación de morfina y anestésicos locales administrados intraarticularmente mejoran discretamente la analgesia con respecto a su administración individual¹⁵⁵.

Combinaciones de analgésicos utilizados por vía espinal y endovenosa.

Por lo general, se utilizan anestésicos locales (\pm opioides) por vía epidural combinados con AINEs u opioides por vía endovenosa. El efecto aditivo de la combinación de AINEs endovenosos, con anestésicos locales epidurales (o anestésico local+opioide epidurales) no ha podido ser demostrado de forma definitiva¹⁵⁶. Es probable que la eficacia de las pautas epidurales utilizadas en los mismos, enmascare la analgesia inducida por los AINEs, por lo que se requieren estudios adicionales para establecer la eficacia de este tipo de combinaciones.

Combinaciones de analgésicos utilizados por vía espinal (epidural y/o subaracnoidea)

Por esta vía los analgésicos más utilizados son los anestésicos locales,

aunque la incidencia de efectos indeseables que producen (bloqueo motor, hipotension, etc) ha determinado su utilización conjunta con otros analgésicos, principalmente opioides y agonistas α_2 -adrenérgicos. A nivel experimental ha podido ser demostrado que los anestésicos locales intratecales potencian la antinocicepción de la morfina espinal, inhibiendo la descarga post-estimulación en las células del asta posterior de la médula espinal¹⁵⁷.

Los estudios realizados en clínica humana utilizan en la mayoría de casos la administración por vía epidural de un anestésico local de larga duración (como la bupivacaina) y un opioide (morfina, fentanilo, sufentanilo). En todos los estudios, la adición de un opioide mejora la calidad/duración de la analgesia, en especial cuando el dolor se valora en presencia de movilización, tos o con el ejercicio^{43,158}. De esta forma, se acepta en la actualidad que la asociación de opioides y anestésicos locales, administrados ambos por vía epidural, mejora la analgesia obtenida con cualquiera de los dos de forma individual¹⁵⁹. Las combinaciones más habituales incluyen: bupivacaina-morfina, bupivacaina-fentanilo y bupivacaina-sufentanilo, sin existir datos concluyentes sobre cual es la asociación óptima¹⁶⁰.

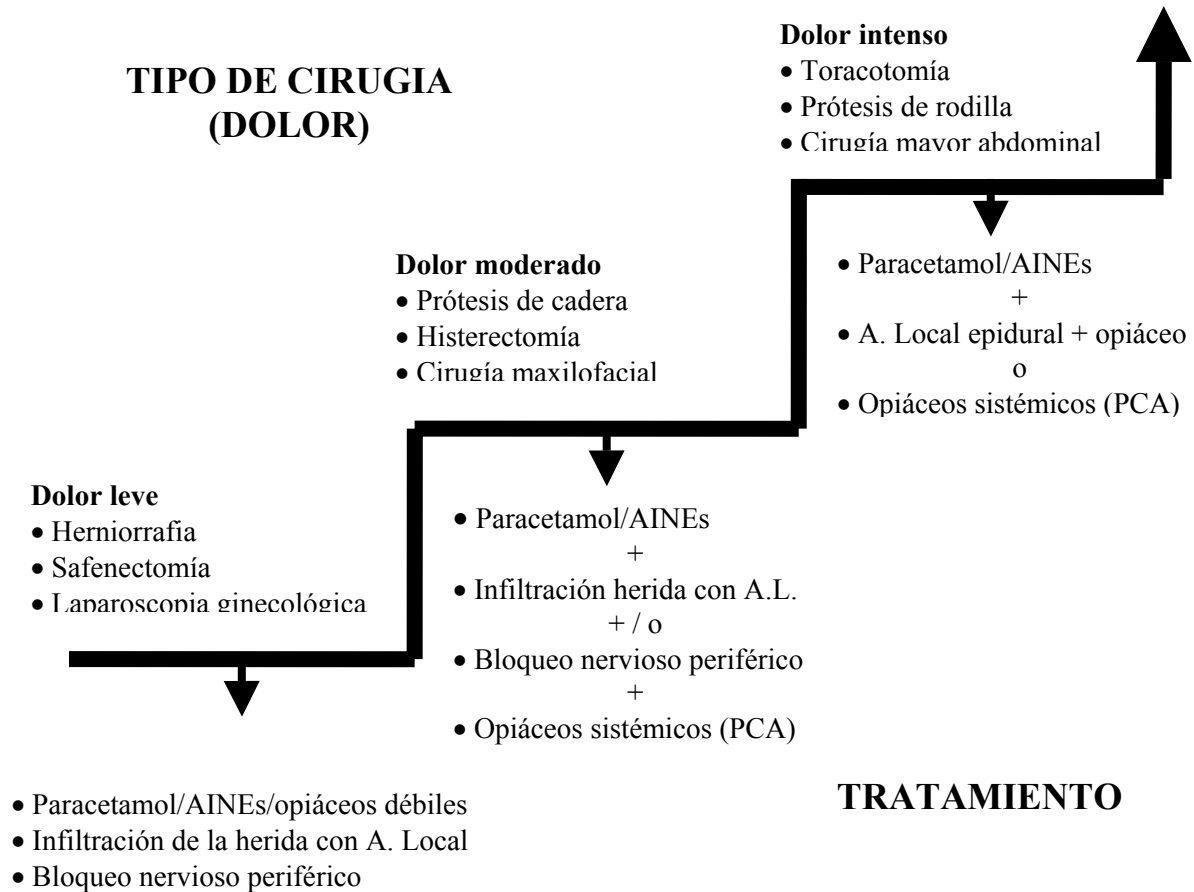
Respecto a los efectos secundarios que aparecen cuando se utilizan las asociaciones de anestésicos locales+opioides epidurales, los mas frecuentes son hipotensión ortostática, bloqueo motor, retención urinaria, sedación, prurito, nausea y vomito; la depresión respiratoria es poco frecuente y esta en relación a la lipofilicidad del opioide utilizado. La eficacia y seguridad de este tipo de analgesia esta determinada por las dosis de los fármacos utilizados (y la proporción de ambos en la mezcla) y al nivel metamérico donde se inserta el catéter en relación a la lesión quirúrgica (torácico en cirugía abdominal y lumbar en cirugía de extremidades inferiores)^{160,161}. En cirugía infraumbilical se precisan más estudios para determinar la composición y dosis adecuadas por el elevado riesgo de hipotensión ortostática, retención urinaria, y bloqueo motor. En cirugía abdominal la asociación anestésico local-opioide disminuye además el íleo intestinal, si las dosis de opioide no son elevadas⁶².

En base a los conocimientos disponibles referentes a lugar y mecanismo de acción de los agonistas α_2 -adrenérgicos y con el fin optimizar la analgesia epidural, se han utilizado en clínica humana asociaciones de clonidina o adrenalina con anestésicos locales y/o opioides. Los resultados muestran que la adición de clonidina a morfina o bupivacaina epidural mejora la analgesia postoperatoria¹⁶²⁻¹⁶³, pero con un posible incremento de los efectos secundarios (sedación, hipotensión), por lo que serían necesarios estudios adicionales para establecer el riesgo/beneficio de estas asociaciones.

En resumen, múltiples estudios demuestran que la combinación de analgésicos mejora el tratamiento del dolor postoperatorio; cuando el correcto tratamiento del dolor se asocia a un programa de rehabilitación⁹⁸, movilización y nutrición precoces¹⁶⁴⁻¹⁶⁵, mejora y acelera la recuperación funcional postquirúrgica. Sin embargo se precisan nuevos estudios para poder determinar cuáles son las asociaciones y las dosis óptimas para obtener analgesia efectiva en relación al tipo e intensidad del estímulo quirúrgico. En este sentido una de las guías de tratamiento del dolor postoperatorio publicadas recientemente, propone una escalera analgésica en función de estos factores (Figura 19).

Figura 19

Escalera analgesia para el tratamiento del dolor postoperatorio, propuesta en los "European Minimum Standards for the Management of Postoperative Pain". EuroPain Task Force⁴¹.



4.3. ANALGESIA CONTROLADA POR EL PACIENTE

Se considera analgesia controlada por el paciente (PCA: Patient-Controlled Analgesia) cualquier método por el cual el paciente tiene la posibilidad de poder administrarse los analgésicos, ya sea mediante una bomba programable o mediante métodos mas sencillos como sería la disponibilidad de analgésicos para su administración por vía oral. Como inicio del método de PCA se considera el

uso a demanda de protóxido de nitrógeno (N_2O) durante el trabajo de parto a finales del siglo pasado y con más profusión en el Reino Unido a partir de los años 30. En 1.963 se realizó un trabajo pionero que demostró que pequeñas dosis de opioides endovenosos administrados por enfermería a demanda de los pacientes, conseguían una mejor analgesia que las pautas fijas habituales de opioides intramusculares¹⁶⁶. En el año 1.968 se realiza el primer estudio controlado, al administrar a los pacientes pequeñas dosis de opioides endovenosos (por medio de una enfermera) a demanda del paciente¹⁶⁸; el mismo investigador repitió el estudio tres años más tarde utilizando una primitiva bomba de PCA¹⁶⁸. Las conclusiones de estos estudios fueron que este sistema de administración mejoraba la analgesia, disminuyendo la dosis total de opioides utilizados; se observó también que existían grandes diferencias en los requerimientos de analgésicos entre los distintos pacientes. En los años siguientes fueron desarrollándose dispositivos mecánicos para la administración de analgésicos, hasta llegar a la que fue la primera bomba de PCA comercializada en 1976. La bomba fue diseñada por el Welsh National School of Medicine y denominada "Cardiff Palliator", siendo utilizada principalmente para la analgesia del trabajo del parto mediante opioides por vía endovenosa. Desde entonces se han introducido nuevas bombas de PCA, cada vez más sofisticadas que permiten utilizar pautas específicas pero con un uso más fácil y seguro. Su aplicación clínica se ha extendido a otras vías y en la actualidad se utilizan además de por vía endovenosa, por vía espinal, subcutánea y peritroncular.

4.3.1. FUNDAMENTOS DE LA PCA

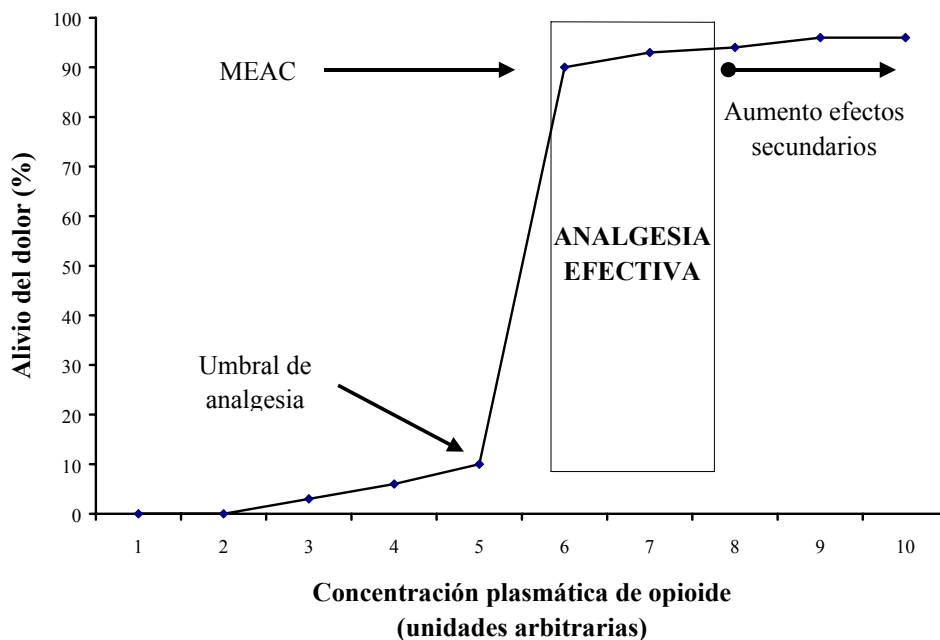
El método de PCA pretende solventar dos problemas en el tratamiento del dolor postoperatorio: la variabilidad interindividual y la variabilidad intraindividual en los requerimientos de analgésicos. Esta última tiene diversas causas: el dolor incidental (fisioterapia, movilización), los ritmos circadianos del dolor, y la disminución progresiva del dolor a lo largo del postoperatorio¹⁶⁹. Los objetivos que se pretenden conseguir con el método de PCA son: individualizar las dosis con el

fin de alcanzar la concentración analgésica mínima efectiva (MEAC), y mantener concentraciones plasmáticas relativamente constantes del analgésico para así evitar oscilaciones pronunciadas que podrían inducir efectos secundarios o analgesia insuficiente¹⁷⁰.

La relación dosis-respuesta para la mayoría de analgésicos y en especial los opioides, no sigue una relación lineal, sino sigmoidea (Figura 20). Esto significa que para un estímulo doloroso determinado hasta que no se alcanza un umbral de concentración plasmática (y a nivel del SNC) no se observa el efecto analgésico. A partir de este umbral, pequeños incrementos de la concentración plasmática se traducen en grandes incrementos del efecto analgésico. La MEAC es la mínima concentración plasmática de opioide con la cual el paciente obtiene analgesia efectiva. La MEAC varía en relación a la intensidad del estímulo nociceptivo, disminuyendo su valor a lo largo del postoperatorio, salvo incrementos transitorios como consecuencia del dolor incidental.

Figura 20

Relación concentración plasmática (dosis)-respuesta para los analgésicos opioides.



La MEAC es la concentración plasmática mínima de opioide que induce analgesia efectiva. Aumentando la concentración plasmática por encima de la MEAC no mejora de

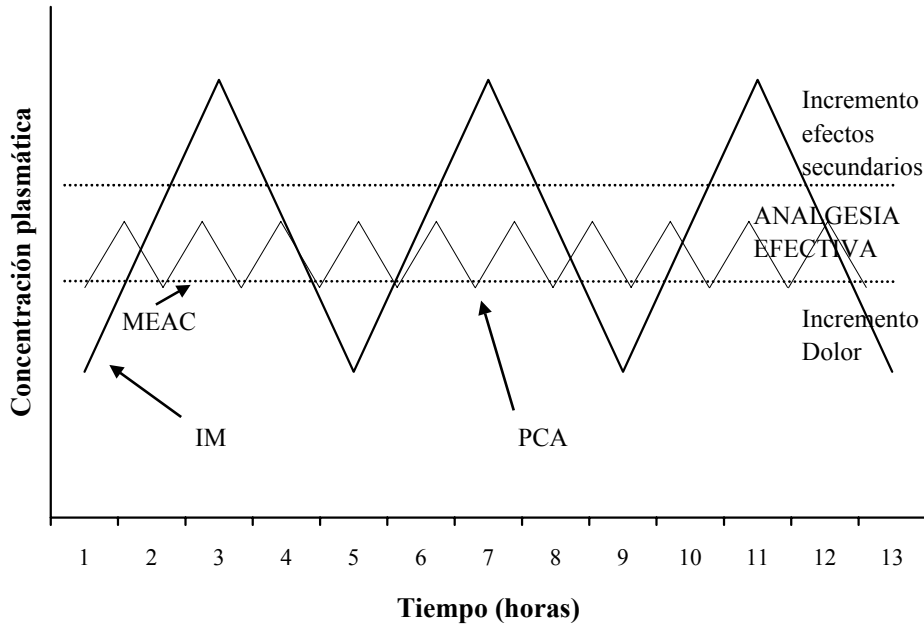
forma significativa la analgesia, pero incrementa la incidencia de efectos indeseables. El umbral de analgesia es aquella concentración a partir de la cual con pequeños incrementos de la concentración plasmática se producen grandes aumentos en el efecto analgesico. (Modificado de Etches R, 1999¹⁶⁹).

La variabilidad interindividual e intraindividual, así como la naturaleza sigmoidea de la relación dosis-respuesta de los opioides, da lugar a una serie de consideraciones a tener en cuenta en la práctica clínica¹⁶⁹:

- No se puede predecir con precisión, la dosis de opioide que se requiere para obtener analgesia efectiva.
 - Una concentración plasmática determinada, incluso en perfusión continua endovenosa, puede no ser efectiva a lo largo del periodo postoperatorio, debido a la variabilidad intraindividual.
 - La transición de una analgesia efectiva a un dolor intenso depende de pequeños cambios en la concentración plasmática del opioide. Una ligera disminución de la concentración por debajo de la MEAC puede inducir la aparición de dolor intenso. En esta situación, el retraso que se produce desde que el paciente solicita analgesia hasta que esta se administra y se distribuye, suele originar periodos prolongados de dolor intenso.
 - La administración de opioides en forma de bolus y con intervalos prolongados obliga a pautar dosis elevadas para garantizar unos niveles plasmáticos superiores a la MEAC durante un intervalo prolongado de tiempo (Figura 21). Esto causa que se produzcan picos elevados de concentración plasmática que originan una mayor incidencia de efectos secundarios.
 - La estrategia ideal para la administración de opioides es obtener concentraciones plasmáticas ligeramente superiores a la MEAC durante intervalos prolongados, con pequeños incrementos de dosis administrados de forma precoz para evitar que las concentraciones disminuyan por debajo de la MEAC (Figura 21).
-

Figura 21

Diferencias entre la PCA intravenosa y la administración intramuscular de analgésicos cada 4 horas



Con la administración intramuscular el paciente sufre periodos de dolor intenso y una mayor incidencia de efectos secundarios. La PCA permite al paciente reestablecer precozmente la analgesia con un menor riesgo en la aparición de efectos secundarios. (Modificado de Ferrante FM, 1990¹⁷⁰)

La administración por el propio paciente de pequeñas dosis de analgésicos permite conseguir los objetivos anteriores. Además, teniendo en cuenta que el dolor es una experiencia subjetiva del paciente, el método de la PCA permite alcanzar el grado de analgesia que considera adecuado sin la intervención de enfermería y sin los retrasos habituales en la administración de analgésicos.

4.3.2. APLICACIÓN CLÍNICA

La aplicación clínica del método de PCA precisa tres requisitos para su correcto funcionamiento: i) la adecuada selección del paciente, ii) una programación precisa de los parámetros de la bomba de PCA, y iii) un programa de seguimiento para evaluar el efecto analgésico y los posibles efectos

secundarios, realizando en caso necesario las modificaciones pertinentes en la pauta analgésica.

Selección del paciente

Los pacientes deben ser informados del método de PCA antes de la intervención quirúrgica, y a ser posible el día previo a la misma. Durante esta visita pre-operatoria se evalúa si el paciente es apto para utilizar este método de analgesia. Se considera que son factores de exclusión: la incapacidad para entender la técnica (niños, ancianos¹⁷¹), historial de abuso a drogas o farmacodependencia y/o un perfil psicológico con tendencia a delegar funciones en las personas del entorno (“locus de control externo”). Este término se aplica a aquellas personas que en situaciones de estrés (como el periodo perioperatorio) prefieren delegar en otros (enfermera, médico, familia) la toma de decisiones que en nuestro caso incluiría el activar o no la bomba de PCA, para recibir una dosis del analgésico¹⁷².

Parámetros de programación

Para conseguir una analgesia adecuada utilizando una bomba de PCA deben programarse los parámetros siguientes: dosis de carga, perfusión basal (o no), la dosis y el volumen del bolo que puede auto-administrarse el paciente, el tiempo mínimo que ha de transcurrir entre dos dosis (“lockout interval”) y el número máximo de dosis en un determinado intervalo de tiempo.

Dosis de carga. Su objetivo es obtener un nivel adecuado de analgesia de forma inmediata, sobre todo si el paciente no está en condiciones (físicas o psicológicas) para utilizar la PCA, como en ocasiones ocurre en el postoperatorio inmediato. Esta dosis puede ser administrada (o no) a través de la bomba de PCA. Diversos estudios coinciden en que pese a la administración de una dosis de carga, los pacientes solicitan dosis repetidas de analgésico en las primeras horas del postoperatorio. Para conseguir concentraciones plasmáticas eficaces durante las primeras horas del postoperatorio, se debería aumentar mucho la dosis de carga,

con lo que la concentración máxima alcanzada sería mayor, lo que podría incrementar los efectos indeseables. Para evitar que esto ocurra y a la vez poder conseguir alcanzar de forma rápida un "plateau" de concentración se han propuestos dos formas: una es disponer de bombas de PCA que permitan administrar la dosis de carga en un tiempo prolongado y que se puede definir. La segunda (factible con cualquier tipo de bomba de PCA) es permitir la administración de un mayor número de dosis en las primeras horas del postoperatorio, es decir disminuir el intervalo de cierre e incrementar el límite de dosis máxima / hora, durante las primeras horas del postoperatorio.

Dosis a demanda ("bolos"). El objetivo de los "bolos" es mantener el nivel de analgesia obtenido mediante la dosis de carga, por lo que esta debe ser adecuada antes de iniciar las dosis a demanda. La dosis administrada en cada bolo ha de cumplir dos requisitos: no ha de ser muy elevada para evitar la aparición de efectos secundarios, pero tampoco demasiado baja pues en este caso aumenta la frecuencia de autodemanda, pudiendo incluso surgir un rechazo hacia la técnica¹⁷³. El fármaco prototipo utilizado como analgésico mediante PCA endovenosa es la morfina, con la que se dispone de amplia experiencia clínica y que sirve de patrón o modelo para la evaluación de otros fármacos. Así, por ejemplo, la dosis programada de morfina como "bolo" se sitúa entre 1 y 1,5 mg, variando sobre todo en función de la edad del paciente (1,5 mg en jóvenes y adultos, y 1 mg en ancianos). Las dosis a demanda de otros analgésicos se pueden obtener en función de su relación de equipotencia con la morfina (Tabla XI). En todos los casos la dosis del bolo puede ser aumentada o disminuida en un 25-50 % en función de su ineficacia o de la aparición de efectos secundarios.

Intervalo de cierre ("lockout interval"). Es el tiempo mínimo que ha de transcurrir entre dos bolos consecutivos. Este debe ser igual o algo mayor al tiempo en que se consigue el máximo efecto analgésico del fármaco utilizado, para así posibilitar que el paciente pueda percibir el efecto del bolo, evitando nuevas administraciones precoces que pueden originar acumulación y sobredosificación. El tiempo no deber excesivamente largo, ya que en este caso

aunque el paciente se administre todos los bolos disponibles, nunca podrá alcanzar concentraciones analgésicas terapéuticas. Este parámetro evita la sobredosificación del fármaco. Así, por ejemplo, cuando se utiliza la morfina por PCA intravenosa, el intervalo de cierre se sitúa entre los 5 y 12 minutos¹⁷⁴.

En resumen el intervalo de cierre depende del fármaco y de la vía de administración utilizada, ya que estos dos factores determinan el tiempo de consecución del máximo efecto analgésico.

Perfusión basal. La administración de una perfusión basal de analgésico, junto con la posibilidad de recibir bolos a demanda mediante una PCA, ha sido y continúa siendo un tema de controversia. Conceptualmente, la administración de una perfusión asociada a pequeños bolos para controlar los accesos de dolor incidental, sería el mejor método analgésico. Algunos autores ha propuesto un cálculo para establecer la concentración de la infusión basal mínima, que debería ser ligeramente superior (entre 1.6 y 1.8 veces) al producto del aclaramiento del fármaco por la MEAC¹⁷⁵. Sin embargo pequeños cambios en la concentración en torno a la MEAC determinan importantes variaciones en la respuesta analgésica, por lo que esta perfusión no puede ser calculada con precisión. Otro argumento a favor de la utilización de una perfusión basal, es la posibilidad de mejorar el descanso nocturno. Sin embargo la literatura no apoya estos argumentos. El análisis de diversos estudios que han comparado la administración de diversas perfusiones de morfina intravenosa (0.5 a 2 mg/h), ha demostrado que la perfusion basal no mejora la analgesia, no modifica el número de bolos solicitados, aumentando la dosis total administrada, así como la incidencia de náuseas, sedación y depresión respiratoria¹⁷⁶. Sin embargo no existen estudios concluyentes utilizando PCA con otros fármacos y vías de administración. En este sentido durante la administración de PCA espinal (PCEA) podría resultar beneficiosa una perfusión, debido a la mayor latencia en alcanzar el máximo efecto analgésico tras los bolos.

Dosis máxima. La mayoría de bombas de PCA permiten limitar la dosis administrada en un intervalo de tiempo (1, 4 o 24 horas). Este parámetro se utiliza como elemento adicional de seguridad para evitar superar la dosis máxima permitida de un determinado analgésico.

Programa de seguimiento y evaluación

Incluso con una correcta selección del paciente y una adecuada programación de los parámetros de la bomba de PCA, es posible que los enfermos presenten dolor moderado-severo. Por este motivo ha de existir un programa de seguimiento del paciente postoperado con el fin de evaluar la intensidad del dolor, la eficacia de la analgesia, los efectos secundarios y su tratamiento. Este tipo de seguimiento habitualmente se lleva a cabo en el contexto de las denominadas Unidades de Dolor Agudo (UDA), cuya creación a inicios de los años 80 ha permitido una mejoría considerable en el tratamiento del dolor postoperatorio¹⁷⁷. El programa se basa en la evaluación periódica del dolor del paciente (cada 2, 4, o 6 horas) por parte de enfermería, la aplicación de protocolos de analgesia y pases de visita diarios para evaluar la evolución del dolor y de los efectos secundarios.

4.3.3. VENTAJAS Y LIMITACIONES

Ventajas

En la práctica clínica diaria el uso de la PCA ha posibilitado una mejoría considerable en el tratamiento del dolor postoperatorio¹⁷⁷. Sin embargo, la comparación (mediante meta-análisis) de los resultados obtenidos utilizando morfina endovenosa mediante PCA, con la administración de pautas correctas por vía intramuscular o subcutánea, reflejan resultados similares. Cuando se utiliza PCA se observa una ligera mejoría en la calidad de la analgesia y una mayor satisfacción del paciente; sin embargo el resto de parámetros evaluados muestran resultados similares en lo que respecta al consumo de morfina, la incidencia de efectos secundarios y la duración de la estancia hospitalaria¹⁷⁸.

Las ventajas de la PCA se pueden resumir en los siguientes puntos:

- Individualización de las dosis de analgésicos en función de los requerimientos del paciente.
- Atenuación de los "picos y valles" plasmáticos característicos de la administración de analgésicos en bolos.
- Disminución de la ansiedad en el paciente al evitar la sensación de dependencia de la enfermera y al sentirse implicado en el control de su dolor.
- Permite una valoración indirecta del dolor en función del consumo de analgésicos, complementando los sistemas de escalas visuales y verbales¹⁷⁹.

Limitaciones

Las principales limitaciones para el uso de la PCA son la seguridad y el coste económico. Respecto al primero, la principal preocupación se centra en la aparición de depresión respiratoria grave, ya que como se ha mencionado anteriormente, los analgésicos más utilizados mediante PCA son los opioides y en especial la morfina. Su incidencia en las series publicadas oscila (utilizando morfina endovenosa mediante PCA) entre el 0.1 y el 0.5 %^{169,180}. Los factores asociados a la aparición de depresión respiratoria son errores al introducir los datos de programación de la bomba y al preparar los fármacos, problemas mecánicos de la bomba de PCA, parámetros de programación inadecuados, mala selección de los pacientes y la administración concomitante de otros fármacos depresores del SNC (hipnóticos, sedantes). Respecto al coste económico (ver apartado 2.4.) el análisis depende de las variables utilizadas para su evaluación.

Problemas adicionales que presenta el uso de asociaciones de analgésicos mediante PCA, podrían ser la compatibilidad química de los mismos puesto que tienen que ser mezclados en el mismo reservorio ("casette"), y sus características farmacocinéticas que deberían ser similares, con el fin de poder utilizar los mismos parámetros de programación en la bomba de PCA, que deben ser válidos para ambos fármacos.

El método de PCA no es como se creyó en un principio, la panacea para mejorar el tratamiento del dolor postoperatorio. Si bien ha supuesto una mejora sobre la analgesia tradicional con analgésicos intramusculares, cuando su eficacia se compara con pautas analgésicas correctas no se han demostrado diferencias significativas entre los métodos.

4.3.4. UTILIZACION DE PCA EN LA HISTERECTOMIA ABDOMINAL

En el presente estudio hemos utilizado la técnica de PCA pues ha demostrado ser un adecuado sistema de analgesia postoperatoria tras histerectomía abdominal¹⁸¹⁻¹⁸². Esta cirugía produce un dolor postoperatorio de intensidad moderada a elevada, ya que aunque se trata de cirugía infraumbilical, considerada inicialmente como menos dolorosa, existen factores motivacionales que explicarían una mayor intensidad del dolor¹⁸³⁻¹⁸⁵. La histerectomía abdominal es además un buen modelo para el estudio de nuevas técnicas analgésicas, ya que el grupo de pacientes presenta unas características muy homogéneas (edad, patología asociada, indicación de la técnica quirúrgica) y el dolor es de tipo nociceptivo, mezcla de dolor somático (pared abdominal) y visceral (utero y anejos). Se trata de un dolor de una duración relativamente corta, siendo intenso durante las primeras 24 horas del postoperatorio. Cuando se valora el dolor utilizando una Escala Visual Analógica (EVA), diversos autores han obtenido un rango de valores entre 30 – 80^{183,186} (0 = ausencia de dolor, 100 = máximo dolor imaginable) siendo el consumo de morfina solicitada a través de un sistema de PCA de $3 \pm 1,8 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$, durante las primeras horas del postoperatorio¹⁸², o de $70 \pm 6.2 \text{ mg}$ de morfina en las primeras 24 horas¹⁸¹. Con estas dosis de morfina el dolor en reposo se estabiliza a un nivel de intensidad entre 20-30 (EVA), y el 95 % de las pacientes refieren un alto grado de satisfacción con el tratamiento analgésico recibido. Por otra parte el método de PCA permite realizar una evaluación precisa de los requerimientos de analgésicos en cada grupo de pacientes.

5. INTERACCIONES FARMACOLOGICAS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

La interacción farmacológica se define como la aparición de un efecto farmacológico, terapéutico o tóxico, de intensidad mayor o menor a la prevista, que surge como consecuencia de la acción simultánea de dos o más fármacos, e implica modificaciones de los efectos de uno o ambos. Las interacciones entre agentes biológicamente activos son objeto de estudio en distintos ámbitos, entre los que destacan la fisiología, la terapéutica, la toxicología y la epidemiología ambiental. La importancia de su análisis estriba en:

- Hay una gran número de procesos fisiológicos y patológicos mediados por interacciones entre distintos sustratos biológicos (hormonas, mediadores de inflamación, factores de coagulación, etc).
 - Las interacciones se usan en clínica para mejorar los efectos terapéuticos de los agentes utilizados de forma individual, hecho que es habitual en el tratamiento de enfermedades oncológicas e infecciosas. Así, combinaciones de fármacos citotóxicos han aumentado la supervivencia en pacientes con leucemias y linfomas; en el caso concreto de la leucemia linfática aguda en niños el porcentaje de remisiones es del 40-50 % con monoterapia, incrementándose al 95 % con el uso de combinaciones de tres fármacos¹⁸⁷. También se ha demostrado la utilidad de las asociaciones de antibióticos en el tratamiento de infecciones graves. En pacientes con infección por gram negativos el porcentaje de curación es del 43 % cuando las asociaciones son aditivas y del 76 % cuando son sinérgicas¹⁸⁸. Otras combinaciones han demostrado ser útiles en el tratamiento del SIDA¹⁸⁹, el infarto de miocardio, la hipertensión y el asma.
 - Muchos pacientes reciben diversos fármacos simultáneamente (combinaciones) no por una supuesta ventaja de la combinación, sino porque siguen diversos tratamientos para diferentes patologías. De esta forma, el 20 % de la población anciana recibe tres o más fármacos¹⁹⁰, aumentando este porcentaje al 50 % en centros geriátricos¹⁹¹, alcanzando una media de 7.9 fármacos por paciente cuando están ingresados en un
-

hospital general¹⁹². Aunque estas combinaciones no pretenden que los fármacos "interaccionen" para obtener beneficios terapéuticos, estas pueden ocurrir, incrementándose de forma exponencial su aparición al aumentar el número de fármacos implicados. Así un 20 % de los ancianos no hospitalizados toman asociaciones potencialmente peligrosas¹⁹⁰.

- Existen tóxicos ambientales que pueden interaccionar aumentando, por ejemplo, la incidencia de cáncer de pulmón¹⁹³. Este y otros ejemplos justifican el creciente interés del análisis de las interacciones en epidemiología.

Vemos por tanto, que la exposición o administración simultánea a dos o más elementos o fármacos puede resultar en una interacción entre ellos y que ésta puede ser beneficiosa o perjudicial para el organismo vivo. En el presente texto nos centraremos en la revisión del análisis de las interacciones entre medicamentos.

Tipos de interacciones y mecanismos fundamentales

En las asociaciones medicamentosas los fármacos pueden interaccionar tanto a nivel farmacéutico, farmacocinético como farmacodinámico.

Interacciones de carácter farmacéutico. Se refieren a las incompatibilidades de tipo físico-químico, que impiden combinar dos o más fármacos en una misma solución.

Interacciones de carácter farmacocinético. Se deben a modificaciones producidas por el fármaco desencadenante sobre los procesos de absorción, distribución y eliminación del otro fármaco cuyo efecto es modificado. Por lo general se modifica (aumenta o disminuye) el número de moléculas que debería actuar a nivel del órgano efector. Así por ejemplo, aumentarán si se favorece el proceso de absorción, si aumenta la formación de metabolitos

activos o si disminuye la eliminación, mientras que disminuirán si ocurren los mecanismos contrarios.

Cambios en la absorción. Pueden ocurrir por modificaciones en el pH, cambios en la velocidad del vaciamiento gástrico o por formación de complejos que imposibiliten la absorción. Como consecuencia se pueden producir alteraciones en la velocidad de absorción y/o cambios en la cantidad total de fármaco absorbido. En el primer caso se modifica la concentración máxima (C_{max}), lo cual es importante para fármacos que se dan en dosis única (por ejemplo analgésicos) o cuya vida media es muy breve; sin embargo la concentración plasmática "estable" permanece inalterada. En el segundo caso se modifica la concentración estable.

Cambios en la distribución. Desviaciones (acidosis-alcalosis) en el pH fisiológico de la sangre modifican el grado de ionización de algunos fármacos, y por tanto su distribución y la facilidad de su paso a través de las barreras orgánicas (hematoencefálica, por ejemplo). Por otra parte, modificaciones en la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas alteran la distribución. Si un fármaco se une en un alto porcentaje a las proteínas plasmáticas y tiene un volumen de distribución reducido, al ser desplazado por otro fármaco de su unión a proteínas (interacción), incrementará su forma libre en el plasma y aumentará su efecto terapéutico o tóxico (en función de las concentraciones alcanzadas).

Otro tipo de interacción por cambios en la distribución, se produce a nivel de ciertos tejidos o células, ya que hay fármacos que dificultan la penetración de otros e impiden que alcancen sus lugares específicos de acción.

Cambios en el metabolismo. Ciertas enzimas que participan en el metabolismo de los fármacos pueden ser inducidas o inhibidas por la acción de otros fármacos. Los mecanismos de la inducción enzimática son diversos, pero en la mayoría de los casos aparece por un incremento en la expresión del

citocromo P-450 y de la NADPH-citocromo P-450 reductasa. Las consecuencias clínicas de la inducción dependerán de si los metabolitos son activos o inactivos, produciendo un aumento o disminución del efecto del fármaco. Por otra parte, la inhibición del metabolismo de un fármaco incrementa su vida media y su nivel "estable" (equilibrio), aumentando la intensidad de su efecto y la probabilidad de que aparezcan efectos tóxicos.

Cambios en la eliminación renal. Estas interacciones se producen principalmente a nivel de los mecanismos de transporte a nivel del túbulo renal, aunque también los cambios en el pH de la orina pueden modificar el grado de ionización de los fármacos y alterar los procesos de reabsorción.

Interacciones de carácter farmacodinámico. Son debidas a modificaciones en la respuesta del órgano efector y aunque en la mayoría de se desconoce su mecanismo, se producen a distintos niveles¹⁹⁴.

Unión a receptores. A nivel celular y molecular, un fármaco puede favorecer o inhibir la unión de un segundo fármaco a lugares específicos de acción o receptores.

Transducción de señales. A nivel intracelular un fármaco puede alterar los mecanismos de transducción de otro. Un ejemplo es la potenciación del efecto arritmógeno de los agonistas β -adrenérgicos por los anestésicos volátiles, al aumentar la actividad de la adenilato-ciclasa.

Sistemas efectores. Alterando por ejemplo la expresión y los niveles de ciertos transmisores. Al utilizar conjuntamente fármacos que modifican la actividad del SNC (y en algunos casos el nivel de conciencia) observamos con frecuencia interacciones sinérgicas para los efectos depresores (anestésicos y opioides, neurolépticos y opioides, etc) y con menor frecuencia para los estimulantes (anfetaminas e inhibidores de la MAO).

5.1. METODOS DE EVALUACION DE LAS INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

Tal como mencionábamos anteriormente, cuando dos o más fármacos se administran simultáneamente sus efectos farmacológicos pueden manifestarse de forma independiente y en este caso no existe interacción, es decir sus efectos son aditivos (sumación de efectos o interacción cero). Sin embargo los efectos observados pueden ser de mayor o menor magnitud a los esperados (diferentes) y en estas circunstancias se considera que existe sinergia o antagonismo, respectivamente. Aunque la presencia de interacciones farmacológicas se conoce desde finales del siglo pasado, no existe hasta el momento uniformidad en lo que respecta a la terminología utilizada para definir las, ni en el análisis preciso de las mismas¹⁹⁵⁻¹⁹⁸. El concepto más aceptado es que existe interacción cuando el efecto de la asociación es diferente del esperado: si el efecto es mayor al esperado la interacción se denomina sinérgica (*más que aditivo*), y si el efecto es menor se denomina antagonista (*menos que aditivo*). En consecuencia lo que define el sinergismo o el antagonismo en una asociación farmacológica, es la desviación del efecto observado con respecto al efecto esperado. Por tanto en el presente trabajo utilizaremos los siguientes términos y conceptos:

- *Aditividad*: el efecto observado es la suma de los efectos esperados.
- *Sinergia*: el efecto observado es superior a la suma de los efectos esperados.
- *Antagonismo*: el efecto observado es inferior a la suma de los efectos esperados.

Poder determinar si existe o no interacción, y el tipo de interacción, es de gran importancia para poder realizar combinaciones que obtengan los mayores efectos beneficiosos con el menor número de efectos indeseables.

Cuando se evalúan asociaciones de dos o más fármacos analgésicos se han de considerar diversos elementos: a) los fármacos, b) sus efectos

beneficiosos e indeseables, y c) su posible interacción. Los fármacos administrados pueden ser ambos, uno de ellos, o ninguno, analgésicos; aunque esta última situación es infrecuente en la práctica clínica. Ya que todos los fármacos tienen efectos beneficiosos e indeseables y estos últimos determinan la utilidad de una determinada combinación en el tratamiento del dolor, ambos tipos de efectos han de ser evaluados en relación a las dosis utilizadas. Por último para evaluar y cuantificar la presencia (o no) de interacción (sinergia, antagonismo) se pueden utilizar dos tipos de aproximaciones o enfoques:

- "Aproximación al efecto", que consiste en cuantificar los cambios en los efectos para unas dosis fijas determinadas. En este caso se habla de sinergia cuando los efectos de la combinación son mayores que la suma de los efectos esperados para las acciones independientes de ambos fármacos.
- "Aproximación a la dosis", que cuantifica las dosis necesarias para obtener unos efectos determinados. Así, por ejemplo, para obtener un determinado nivel de analgesia (efecto), se evalúan las dosis de cada analgésico utilizado de forma independientes y las dosis necesarias en combinación

5.2. ANALISIS DE LAS INTERACCIONES

Algunos autores han evaluado la posibilidad de establecer la presencia y características de una interacción en base a los mecanismos de acción de los fármacos que se asocian, sin embargo, estos mecanismos son en muchas ocasiones desconocidos lo que invalida este tipo de evaluación. Por lo que es preferible evaluar las interacciones independientemente del mecanismo de acción y hacerlo en base a lo que es cuantificable, que son los efectos observados de los agentes y de sus combinaciones. Para ello se ha de construir un modelo empírico de interacción cero y las divergencias o desviaciones con respecto al mismo se definen como interacción.

Para el estudio de las interacciones en cualquier combinación de dos fármacos A y B hay 4 parámetros relevantes que influyen en su evaluación:

- Dosis de cada uno de los componentes que por separado son equiefectivas con la combinación, DA y DB.
- Dosis de cada uno de ellos, da y db utilizados en combinación.
- Efectos de los fármacos por separado, DA y DB.
- Efecto de la combinación, E(da,db).

De estos cuatro parámetros dos se refieren a las dosis y otros dos a los efectos que producen esas dosis. Dependiendo de si se han relacionado los parámetros de dosis entre sí o los de efectos entre sí, han surgido diversos métodos de cálculo de interacciones.

En el primer caso, se relacionan entre sí las dosis de los constituyentes en la combinación, da y db y las dosis de los agentes que individualmente producen el mismo efecto que la combinación, DA y DB. Esta relación dio lugar al método gráfico conocido como isobogramas.

En el segundo caso, cuando se relacionan los efectos entre sí, se comparan los efectos esperados (teóricos) y los observados (experimentales). En este sentido se han realizado diversas aproximaciones, de las que han surgido varios métodos de cálculo de interacciones: el método desarrollado por Chou y Chou, el método basado en la medida del efecto de una dosis fija de uno de los componentes sobre la curva dosis-respuesta del otro y el método que utiliza el análisis de la varianza.

Por tanto para el estudio de la interacción entre agentes es posible utilizar métodos que no consideren el mecanismo de acción de los fármacos y que establezcan el tipo de interacción tan solo en función de los efectos observados. Es importante señalar que la aplicación de varios metodos a los mismos datos puede dar lugar a resultados similares o distintos, según el

metodo de analisis utilizado. Por lo general la eleccion de un método determinado depende del modelo experimental utilizado y en cierta forma de las preferencias personales del investigador.

La mayoría de los métodos de análisis descritos en la literatura, son relativamente sencillos desde un punto de vista matemático, pero son difíciles de aplicar para la evaluación de analgésicos en el hombre por: la dificultad en la evaluación del dolor, su difícil tratamiento y la variabilidad individual en los requerimientos de analgésicos. Los índices de interacción y los isobogramas¹⁹⁷ son, por su sencillez, los más utilizados en la práctica, aunque dependiendo del diseño experimental otros métodos de análisis tales como los coeficientes de Hill y el análisis de varianza, también pueden ser considerados adecuados^{193,200}.

5.3. EL ISOBOLOGRAMA

Los isobolos son representaciones gráficas en un eje de coordenadas de dosis iso-efectivas (para un determinado nivel de efecto) de cada uno de los fármacos utilizados individualmente (A, B) y de su combinación (ab), y son válidas sólo para el nivel de efecto determinado¹⁹⁷. Permiten evaluar si existe sinergia o antagonismo.

En el isobograma en cada uno de los ejes se representa la dosis isoefectiva de uno de los fármacos que se estudian (DA) y (DB) respectivamente. Estos dos puntos se unen mediante una línea (isobolo) que también se conoce como línea de aditividad o de no interacción. A continuación se representa el valor de dosis de la combinación de ambos (da,db) que es isoefectiva con las dosis individuales de los fármacos (Figura 22).

Cuando los agentes no interaccionan (interacción cero) los puntos que representan las dosis isoefectivas de la combinación están situados sobre el isobolo formando una línea recta¹⁹⁷.

Cada uno de los puntos de esta línea representa una combinación de A y B en la que las sustancias se comportan de modo aditivo, es decir, no se produce interacción. La ecuación que la define es la siguiente:

Si la ecuación de la línea de interacción cero para dos agentes es:

$$\text{Ecuación 1.-} \quad da/DA + db/DB = 1$$

Cuando la combinación es más efectiva de lo que se espera se requieren menos cantidades de da o db para producir el mismo efecto, mientras que DA y DB permanecen inalteradas, con lo que la ecuación se transforma en una desigualdad y define un isobograma cóncavo (sinergia) (Figura 22). La ecuación que la define es:

$$\text{Ecuación 2.-} \quad da/DA + db/DB < 1$$

Por otra parte, cuando los agentes en combinación son menos efectivos que lo esperado da y/o db deberían ser incrementados con el fin de obtener el mismo efecto (antagonismo). La ecuación en este caso describe un isobolo convexo (Figura 22):

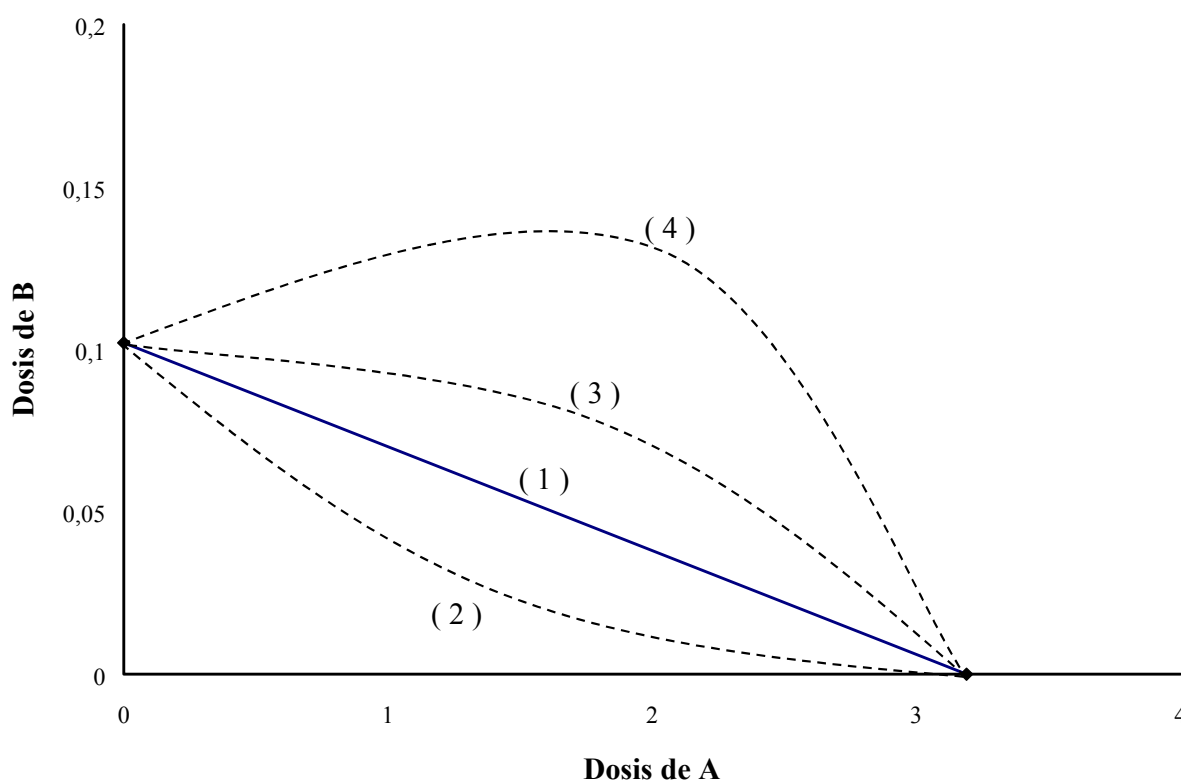
$$\text{Ecuación 3.-} \quad da/DA + db/DB > 1$$

Los primeros isobolos publicados datan de 1870²⁰¹ y estudiaban el efecto de la combinación de atropina y fisostigmina, mostrando que cuando se asocian aparece un efecto antagonista. Posteriormente existen pocas evidencias de la utilización de este método hasta la publicación de una serie de estudios por Loewe²⁰² en el periodo 1926-1927, la mayoría de ellos estudiando la combinación de analgésicos y barbitúricos, los cuales mostraban efectos antagonísticos. Es en uno de estos estudios donde aparece la primera ilustración de un isobolo, en que se muestra el efecto sinérgico entre los efectos del

estrofanto y la digital²⁰³. Loewe y Muischnek²⁰² describieron este procedimiento gráfico y definieron la combinación aditiva como una línea recta diagonal que une las dosis isoeffectivas de los fármacos usados de forma aislada. Estos autores utilizaron los términos sinergia y antagonismo para describir la dirección de la desviación de los isobolos respecto a la línea de aditividad.

Figura 22

Esquema de un isoblograma con 4 isobolos.



Las dosis de A y B (1) son isoeffectivas. La línea diagonal (isobolo 1) indica la combinación teórica aditiva. El isobolo 2 muestra una asociación isoeffectiva obtenida con dosis inferiores a las aditivas (sinergia). Los isobolos 3 y 4 muestran asociaciones isoeffectivas con dosis superiores a las aditivas (antagonismo). (Modificado de Pösch G, 1993¹⁹⁹).

A pesar de estas publicaciones, la adopción y difusión de este método, tuvo que esperar otros 20 años hasta aplicarse de forma habitual²⁰⁴. Desde entonces se han publicado isobolos para combinaciones de narcóticos, combinaciones de anticonvulsivantes, agonistas adrenérgicos α y β , citotóxicos, antimetabolitos, antibióticos, antivirales, agentes anti-toxoplasma, antimaláricos, inmunosupresores, insecticidas y para combinaciones de estímulos físicos (por ejemplo ruido y vibración). Siendo los estudios de Tverskoy²⁰⁵ los primeros en mostrar isobolos utilizando datos obtenidos en humanos.

La validez del método del isoblograma no ha sido reafirmada hasta hace pocos años²⁰⁶. El autor que introdujo el método²⁰¹ no dio una justificación racional para su desarrollo, siendo Loewe²⁰² quien demostró que aparecía una línea recta (isobolo) al realizar una "falsa combinación" entre dos fármacos, e intuitivamente pensó que esto podía ser aplicado a combinaciones de diferentes agentes, siempre que tuviesen un mecanismo de acción similar y curvas de dosis-respuesta similares; pero postuló que el método no se podía generalizar para estudiar combinaciones de agentes con diferentes mecanismos de acción y diferentes curvas dosis-respuesta, aunque para esta aseveración no aportó razonamientos convincentes. Posteriormente se ha demostrado que el método del isoblograma es un método válido para analizar interacciones entre agentes, independientemente de la naturaleza de sus mecanismos de acción o del tipo de curva de dosis-respuesta^{197,206}.

Aunque el concepto teórico en el que estaban basados era el correcto, las consideraciones estadísticas implicadas en la interpretación de los resultados, permanecía sin especificar. Unos años más tarde, este aspecto se convirtió en el principal punto de interés de algunos investigadores²⁰⁷⁻²¹⁰. Como resultado surgió uno de los métodos estadísticos más utilizados en el análisis de interacciones con isobogramas que consiste en el cálculo de las dosis teóricamente aditivas para cada nivel de efecto y su comparación estadística con las dosis que producen el mismo efecto obtenidas experimentalmente.

Cálculo de las dosis esperadas en una combinación

Para calcular las dosis esperadas en una combinación se necesitan las dosis isoeffectivas de los fármacos utilizados de forma aislada (DA y DB), y la proporción de cada fármaco en la combinación (p); siendo $pA + pB = 1$. Así la ecuación para obtener la dosis esperada de A (da_{esp}) en la combinación, si esta fuese aditiva y para un nivel de efecto determinado, es la siguiente:

$$\text{Ecuación 4.-} \quad da_{esp} = DA \times p$$

Esto permite la comparación entre las dosis administradas u observadas (da_{obs}) y las aditivas o esperadas (da_{esp})²⁰⁸ para su posterior análisis estadístico.

Este método no tiene en cuenta las pendientes de las curvas dosis-respuesta de los fármacos, ni sus mecanismos de acción, y por tanto es válido independientemente de que las pendientes de las curvas dosis-respuesta sean o no similares (paralelas); debiendo poderse medir el efecto en una escala continua²⁰⁸. Así en el caso de dos fármacos con curvas no paralelas, puede determinarse para cada nivel de efecto la potencia relativa (R = dosis de A / dosis de B; para el mismo nivel de efecto) entre ambos. También en el caso de fármacos con una gran diferencia en el efecto máximo (E_{max}) se puede determinar la potencia relativa (R) para un determinado nivel de efecto. Esta potencia relativa entre dos fármacos se expresa habitualmente como una relación A:B (por ejemplo 10:1, si para obtener el mismo nivel de efecto se necesitan 10 veces más dosis de A).

El diseño habitualmente más empleado es el de realizar diversas combinaciones con proporciones fijas de los fármacos estudiados, lo que permite obtener diferentes niveles de efecto con diferentes dosis observadas, haciendo más fácil el análisis estadístico.

Cuando se analiza una combinación existen dos situaciones en que se puede tomar una decisión sobre el tipo de interacción que ocurre sin tener que realizar un análisis estadístico:

- Cuando el efecto de la combinación es menor que el efecto de cualquiera de sus constituyentes se puede asegurar que existe antagonismo.
- Cuando el efecto de la combinación no puede ser alcanzado en dosis alguna por cualquiera de los agentes utilizados de forma aislada, Loewe lo denominó "interacción coalitiva", y representa el caso máximo de sinergia²⁰⁹.

En el resto de situaciones para saber si las diferencias entre las dosis observadas y las dosis esperadas son significativas se aplica un test de Student, lo que permite realizar un análisis estadístico del índice de interacción.

Los resultados obtenidos para una combinación sólo pueden ser aplicados específicamente a esa combinación y al nivel de efecto estudiado, no pudiendo extrapolarse a los mismos fármacos combinados en diferentes proporciones, ni tampoco para niveles de efecto diferentes a los analizados²¹¹⁻²¹².

En resumen el método del isoblograma es apropiado cuando se analizan interacciones de agentes con mecanismo de acción o curvas dosis-respuesta diferentes¹⁹⁷, y siempre que se utilicen proporciones o relaciones de dosis fijas entre los fármacos analizados^{197,209}.

Expresión cuantitativa de los efectos: índice de interacción

La solución de las ecuaciones 1-3 se define como "índice de interacción"^{190,197,213}, el cual evalúa la divergencia entre las dosis de dos o más sustancias que producen un efecto en combinación y aquellas dosis que sería esperado que produjeran el mismo efecto al utilizarse de forma individual. Es

un factor matemático que indica el grado de desviación entre las dosis observadas experimentalmente y las dosis esperadas en caso de que no existiese interacción entre los fármacos. Cuando el resultado de la ecuación es igual a uno no existe interacción y los efectos son aditivos. Cuando el índice de interacción es mayor que uno se produce una interacción de tipo antagónico e inversamente, cuando es menor que uno se produce sinergia.

| | | |
|-------------------|-----|-------------|
| | < 1 | Sinergia |
| $d_a/DA + d_b/DB$ | = 1 | Aditividad |
| | > 1 | Antagonismo |

El uso de este índice como medida de interacción se debe a Henle (1889)²¹⁴; su aplicación junto a representaciones gráficas a Frei (1913)²¹⁵; y su utilización conjunta con isobogramas a Loewe (1927)²⁰². Se han descrito otros índices como el "variationsgrad"²⁰² y el "parámetro α de sinergismo-antagonismo", términos que también indican la desviación de la aditividad de las dosis observadas respecto a las dosis aditivas (esperadas). El "índice de interacción" puede variar para cada tipo de combinación (ratio) y para cada nivel de efecto²¹⁰.

Si bien, estos índices reflejan como varían las dosis para conseguir un determinado efecto, no reflejan la magnitud en la potenciación o disminución de los efectos. Para describir la magnitud en las desviaciones de los efectos combinados se ha descrito el "coeficiente de interacción"²¹⁶ que se obtiene dividiendo 1 (teórica aditividad) por el "índice de interacción".

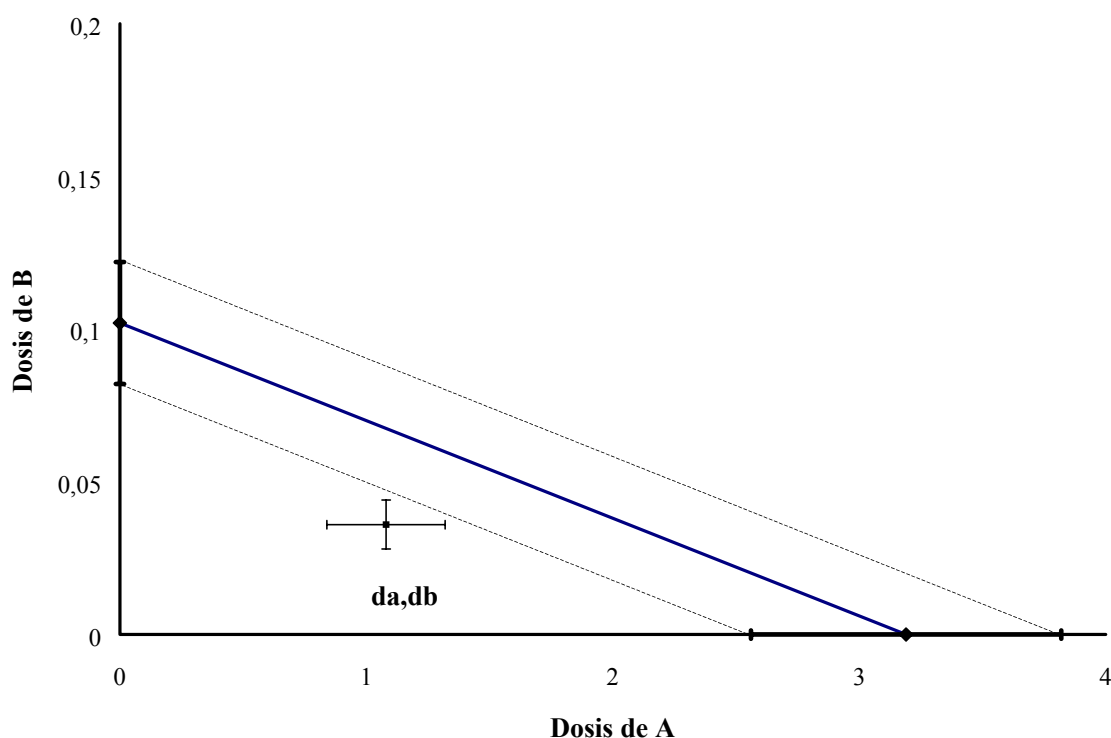
Formas de representación del isoblograma

La forma más habitual de representación del isoblograma, es dibujar un isobolo de dos fármacos A y B para un efecto determinado (por ejemplo disminución de la intensidad del dolor en un 50 %), con su intervalo de confianza²¹⁷ o con su error estandar²¹⁸. Para ello, como se muestra en la figura

23, en los ejes se representan las dosis medias de cada fármaco (DA y DB) para obtener un efecto determinado, con sus correspondientes errores estándar. La línea recta que conecta las dosis medias DA y DB representa la aditividad teórica (isobolo); las líneas que unen los errores estándar de ambas dosis medias delimitan un área, de tal forma que si las dosis de una combinación de ambos fármacos (da,db) queda fuera (arriba o debajo) de este área, existe interacción, pero si el punto que representa estas dosis o las líneas que representan su error estándar están comprendidas en parte dentro de este área, no existe interacción o existe una "interacción cero".

Figura 23

Isobolograma que muestra la combinación de los fármacos A y B.



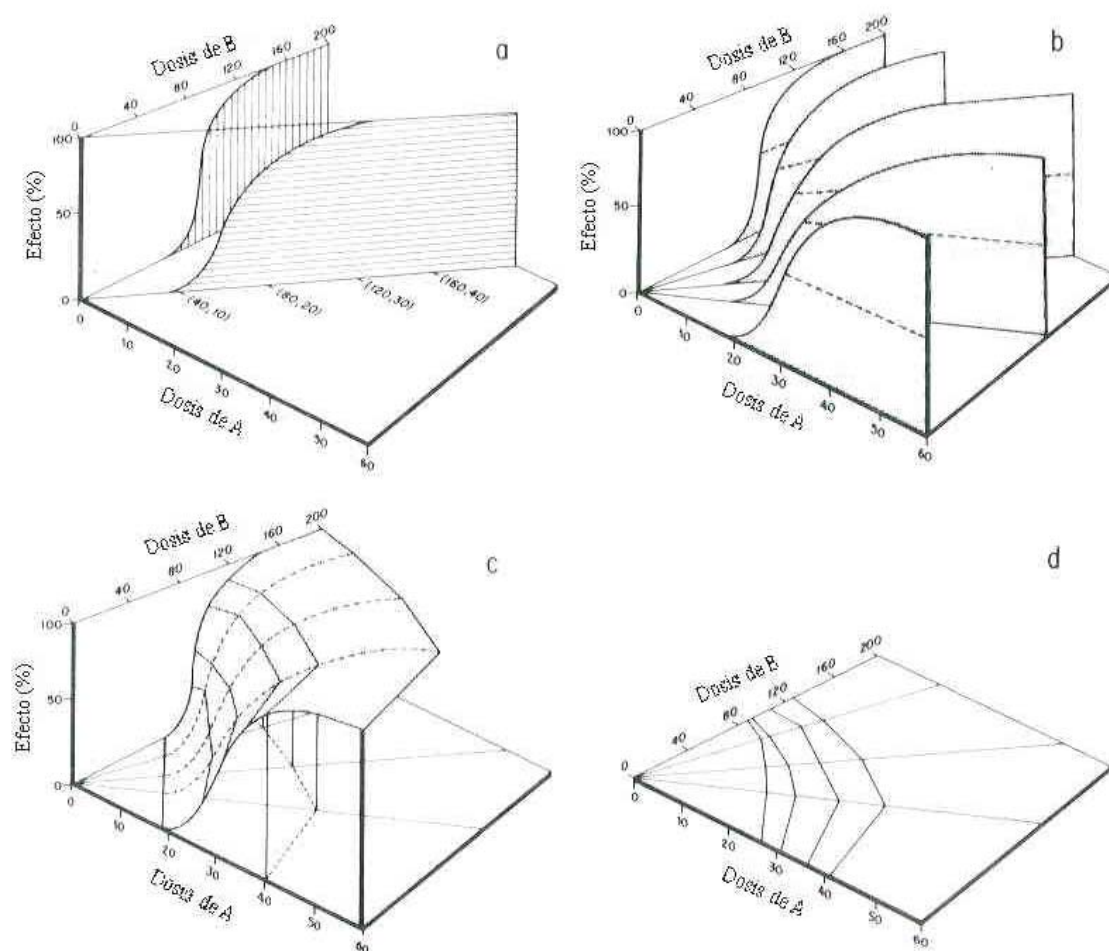
En los ejes se representan las dosis medias de cada fármaco para obtener un efecto determinado (DA y DB), la línea recta continua que las conecta representa la teórica aditividad al asociar A y B (isobolo). Las líneas discontinuas unen los errores estándar de ambas dosis medias. En el ejemplo la combinación da,db muestra que existe una interacción sinérgica, ya que tanto el punto que la representa como las líneas del

error estándar están por debajo del área de aditividad teórica. (Modificado de Gessner PK, 1995²¹⁹).

Otra forma de representar isobologramas es construyendo los isobolos de una combinación A y B para diferentes niveles de efecto (por ejemplo: disminución de la intensidad del dolor en un 25 %, 50 % y 75 %) y representarlos de forma conjunta en el mismo gráfico (Figura 24)²¹⁹.

Figura 24

Construcción de una superficie dosis-respuesta para diferentes combinaciones



(a) Curva dosis-respuesta para el fármaco A y para la combinación de A y B en una relación determinada (4:1). (b) Curvas dosis-respuesta de A, B y diferentes combinaciones de A y B. (c) Superficie de dosis-efecto generada por la conexión de los puntos isoeffectivos de las diferentes curvas dosis-respuesta; las líneas

perpendiculares que descienden desde los puntos isoefectivos marcan el lugar de las dosis isoefectivas de cada combinación, y al unirse originan un isobolo. (d) Isobolograma con 4 isobolos, para 4 niveles distintos de efecto. (Modificado de Gessner PK, 1995²¹⁹).

La obtención de las dosis de A y B para los diferentes niveles de efecto obliga a construir sus respectivas curvas dosis-respuesta, para A y B y sus diferentes combinaciones. Se obtiene una superficie de dosis-efecto generada por la conexión de los puntos isoefectivos de las diferentes curvas dosis-respuesta; las líneas perpendiculares que descienden desde los puntos isoefectivos marcan el lugar de las dosis isoefectivas de cada combinación, y al unirse originan un isobolo para cada nivel de efecto. La diferencia con respecto a la forma anterior de representación, es que aquí se representan de forma conjunta varios isobolos para diferentes niveles de efecto, y que los isobolos que se muestran son los observados y no los teóricos como en el caso anterior.

La representación tridimensional que se muestra en las figuras 25 y 26 es una consecuencia de la anterior. En un estudio realizado por nuestro grupo, se ha estudiado el efecto antinociceptivo de la asociación metamizol-tramadol en rata. En la figura 25 se construye una representación tridimensional para todos los niveles de efecto, obtenida a partir de las curvas dosis-respuesta de metamizol y tramadol. Cada uno de los puntos de esta superficie representa la pareja de valores de dosis de metamizol y tramadol que sería necesaria para producir un determinado efecto si no se produjese ninguna interacción. La figura 26 muestra la superficie de interacción para todos los niveles de efecto. Los pares de valores de dosis de tramadol y metamizol son los obtenidos experimentalmente con tres combinaciones de ambos en proporciones fijas (1:1; 1:3; 1:0.3)²²⁰. En este caso en los niveles de efecto más bajos las superficies de aditividad y de interacción presentan áreas muy similares, es decir, las dosis que teóricamente se necesitarían de ambos fármacos para producir aproximadamente, entre un 0 % y un 50 % de efecto, son las mismas dosis que las obtenidas experimentalmente para producir dicho efecto cuando los fármacos se administran combinados. Este hecho implica que hasta el 50 %

de efecto no se produce ninguna interacción y que los efectos de los fármacos son simplemente aditivos. Aproximadamente a partir del 50 % de efecto, el área de la superficie de aditividad se incrementa mucho más que el área de la superficie de interacción. Las dosis teóricas necesarias para producir el mismo efecto son mayores que las obtenidas experimentalmente cuando se usan los fármacos en combinación, por tanto este tipo de evaluación de la interacción muestra sinergia a niveles superiores al 50 % de efecto.

Figura 25

Representación tridimensional de la superficie de aditividad de la combinación tramadol-metamizol para analgesia en ratas utilizando proporciones fijas. (Tomado de Poveda R, 2001²²⁰).

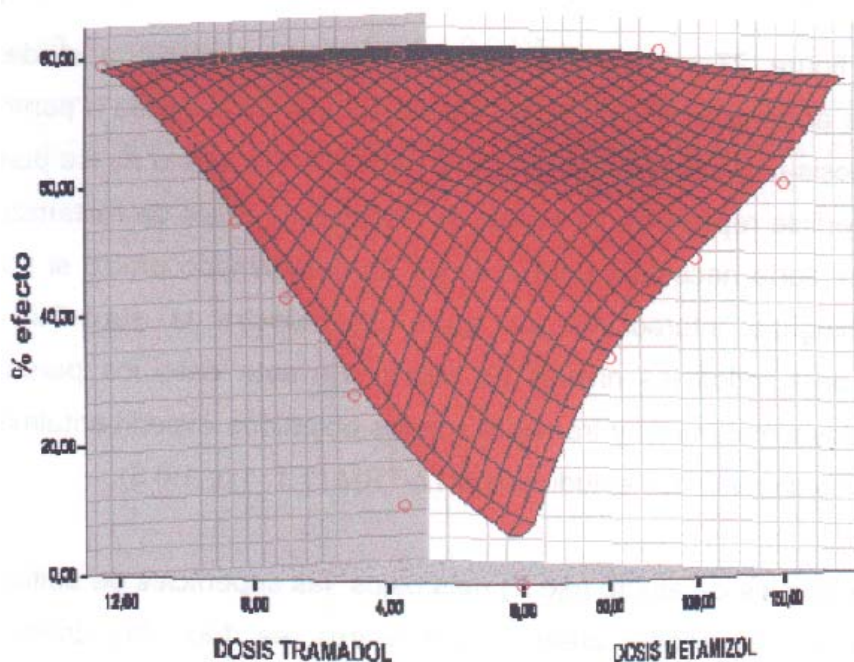
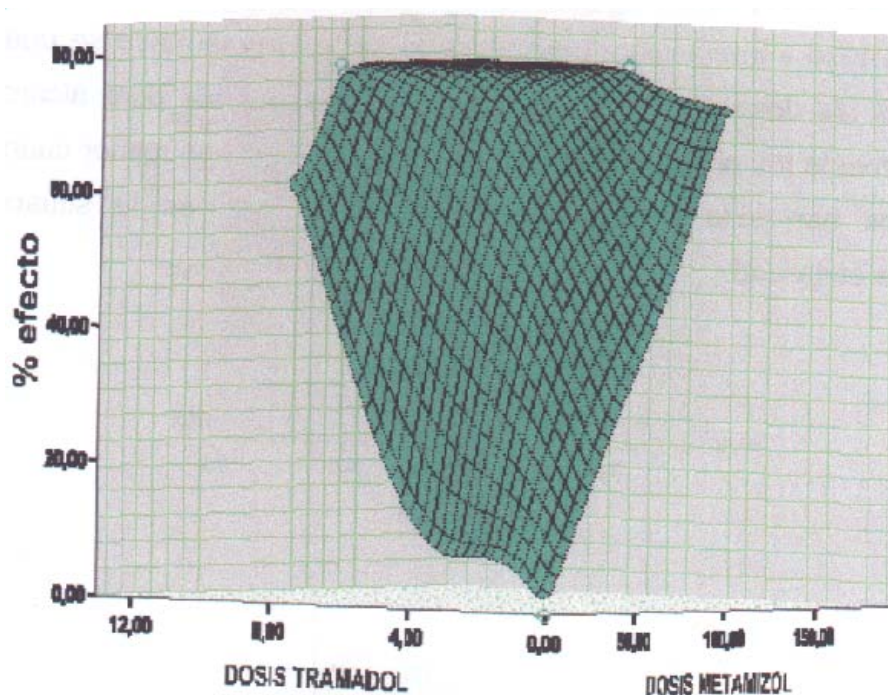


Figura 26

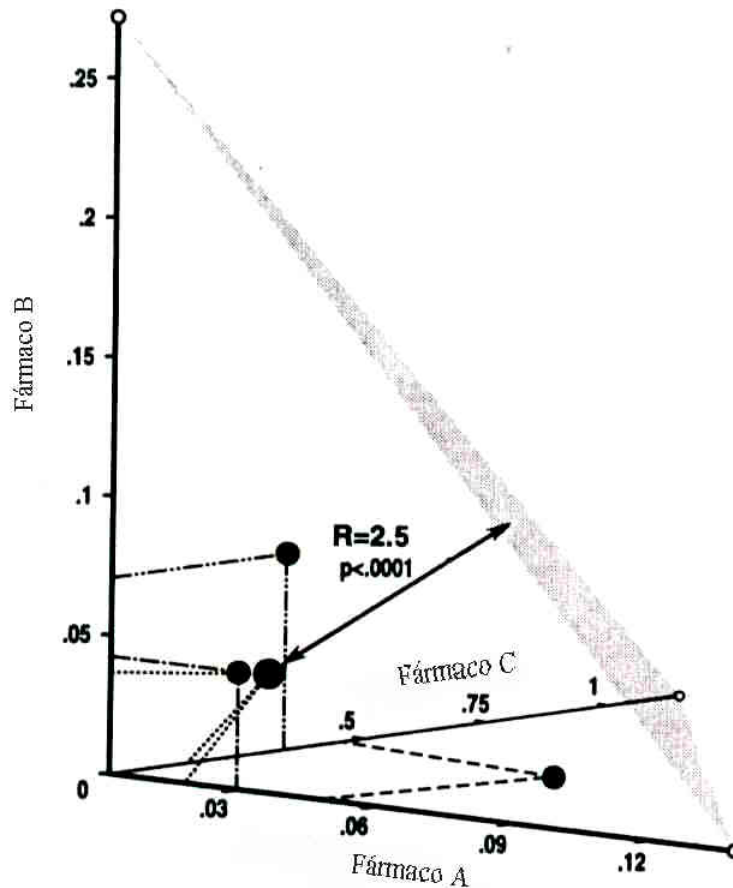
Representación tridimensional de la superficie de interacción de la combinación tramadol-metamizol para analgesia en ratas utilizando proporciones fijas. (Tomado de Poveda R, 2001²²⁰).



En el caso de combinaciones de tres fármacos su representación gráfica para cada nivel de efecto, se lleva a cabo mediante tres ejes sobre los que se sitúan las dosis isoeffectivas de cada fármaco utilizado de forma aislada. En la figura 27 se representan como círculos vacíos en los extremos de los ejes. Estos tres puntos dan lugar a una superficie triangular que es el plano aditivo. En esta figura los círculos negros pequeños representan las dosis isoeffectivas para las combinaciones binarias, mientras que el círculo negro grande muestra las dosis de cada fármaco al asociar los tres.

Figura 27

Isoblograma para tres fármacos. "R" representa el coeficiente de interacción, el cual refleja de forma cuantitativa el grado de sinergia, y el valor de P da el nivel de significación estadística con respecto al efecto aditivo. (Modificado de Kissin I, 1995²²¹).



5.4. METODO DE CHOU Y CHOU

Este método se basa en el hecho de que los agentes que obedecen la ley de acción de masas generan curvas dosis-respuesta de tipo sigmoideo. Estas curvas son convenientemente analizadas por el "principio del efecto medio" descrito por Chou²²² y posteriormente desarrollado por Chou y

Talaray¹⁹⁰ quienes tras examinar gran variedad de casos de cinética enzimática afirmaron que en general, para este tipo de curvas se cumple:

$$E(d) / [1 - E(d)] = (d / M)^m$$

Donde E(d) es el efecto que produce una dosis determinada d, M es la dosis efectiva media, la cual produce el 50 % del efecto y m es el grado de sigmoidicidad de la curva dosis-respuesta. Esta ecuación puede ser extendida a órdenes superiores. Si posteriormente las dosis se transforman en logaritmos, resulta la ecuación de la recta:

$$\text{Log} (E / (1 - E)) = m (\text{log} d - \text{log} M)$$

Si representamos en un gráfico $\log [(E / (1 - E))]$ en ordenadas frente a $\log d$ en abcisas, obtendremos una línea recta con pendiente m e intersección en el eje de la dosis M. Este gráfico es lo que se conoce como "Hill plot". Para cada uno de los agentes individualmente y de sus combinaciones se construye un gráfico de Hill, con lo que se obtiene el valor de M y m, lo que nos permitirá calcular las dosis de los agentes y de las combinaciones equiefectivas entre sí.

Una vez obtenidas mediante la ecuación las dosis que producen cada uno de los niveles de efecto, se comparan las de los agentes individuales, con las dosis que se han necesitado para producir el mismo efecto, cuando los agentes se han utilizado en combinación. El ratio entre ambas dosis es lo que se conoce como "índice de combinación" (IC). Un índice de combinación igual a 1 indica que los agentes actúan de modo aditivo. Un índice de combinación < 1 indica sinergismo y > 1 antagonismo.

Este método sólo debe ser empleado cuando cada uno de los agentes por separado presente una relación lineal entre el logaritmo dosis y el logaritmo de la respuesta, establecida con un mínimo de tres puntos ya que de esta relación, se obtendrá la potencia (M) y la pendiente (m), parámetros esenciales

para determinar, en este caso, la existencia de sinergismo o antagonismo. Asimismo, para garantizar la precisión del método la correlación (r) entre $\log [(E / (1 - E))]$ y el $\log d$, deberá ser razonablemente buena, en particular para experimentos "in vivo" $r > 0.85$.

5.5. METODOS UTILIZADOS PARA EL ANALISIS DE LA INTERACCION EN ESTUDIOS DE ANALGESIA EN HUMANOS.

Como se ha expuesto en el apartado 4.2. (Analgesia balanceada o multimodal) el uso de combinaciones de analgésicos es una práctica cada vez más extendida para el tratamiento del dolor (tanto agudo como crónico), con el objetivo de obtener una analgesia efectiva disminuyendo la incidencia e intensidad de los efectos secundarios¹³⁹. Para establecer la relevancia clínica de una combinación, se debe analizar la posible interacción entre sus constituyentes, tanto respecto a sus efectos beneficiosos (analgesia), como respecto a sus efectos indeseables (efectos secundarios).

La aplicación del método del isoblograma es relativamente fácil de realizar en animales²²³⁻²²⁶, pero no así en humanos por motivos éticos y técnicos que hacen difícil la obtención de curvas dosis-respuesta²²⁷. En primer lugar el objetivo de un tratamiento analgésico es obtener un efecto de analgesia completa o casi completa, no siendo ético buscar deliberadamente las dosis necesarias para obtener niveles de efecto leve o moderado, y por tanto siendo difícil la construcción de curvas dosis-respuesta. En segundo lugar la gran variabilidad en la respuesta frente a un mismo tratamiento analgésico, obligaría desde un punto de vista estadístico a un gran tamaño de la muestra y por tanto del número de pacientes, factor que no tiene gran relevancia en investigación animal, pero sí en humanos. Ambos factores hacen por tanto difícil, desde un punto de vista práctico, desarrollar este tipo de estudios.

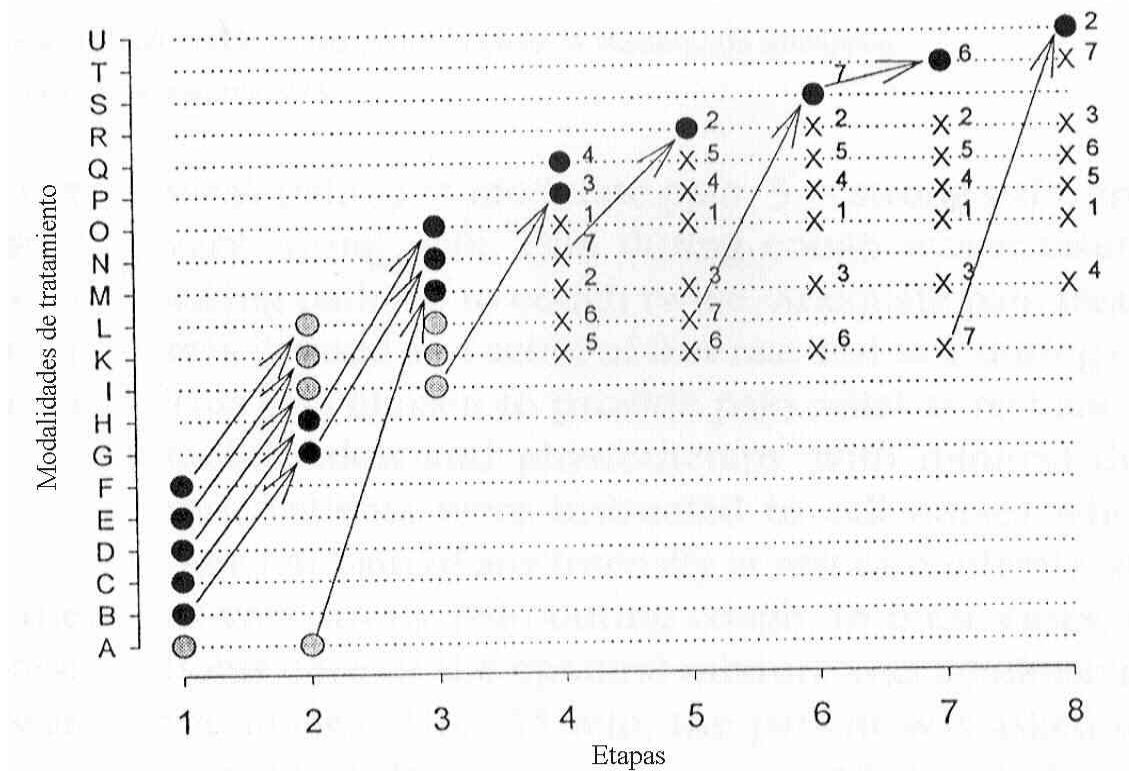
Para intentar salvar estas dificultades, se han aplicado distintas aproximaciones. En una de ellas a partir de los valores de una escala visual analógica (EVA), se obtiene el alivio del dolor en cada paciente y se transforma en el porcentaje de pacientes con un determinado alivio del dolor en cada grupo de tratamiento (porcentaje de efecto o eficacia)²²⁷. A partir de estos datos se puede conocer la dosis necesaria (con su correspondiente intervalo de confianza) para obtener este porcentaje de efecto (alivio del dolor), para cada fármaco de forma aislada y para sus posibles diferentes combinaciones; permitiendo así la realización de un análisis isobolográfico.

Otro método recientemente aplicado se ha denominado de “búsqueda directa mediante optimización”. Según este método, entre las múltiples posibles combinaciones entre dos o más analgésicos, se empiezan a analizar de forma empírica un número limitado de ellas, y a partir de la información obtenida (analgesia y efectos secundarios) se van realizando modificaciones en las dosis de cada uno de ellos. El estudio se realiza en distintas fases, hasta alcanzar una combinación “óptima”, es decir aquella que consigue una mejor relación entre analgesia y efectos secundarios. Analizando brevemente las fases, en la primera se analizan combinaciones de forma empírica, en diversas etapas, hasta obtener un grupo de combinaciones que cumplan unos requisitos previamente definidos respecto a su eficacia terapéutica. Así, por ejemplo, en el estudio de Curatolo¹⁶³ sobre la mejor combinación de bupivacaina, fentanilo y clonidina para analgesia epidural tras cirugía abdominal, las variables analizadas fueron: intensidad del dolor, hipotensión, sedación, náusea, bloqueo motor, bradipnea y prurito. Como se muestra en la figura 28 de las primeras 6 combinaciones estudiadas en la primera etapa (combinaciones A a D), tan sólo una se continuó estudiando en la segunda (A), el resto (B – D) fueron modificadas por tener una elevada incidencia de alguno de los efectos secundarios descritos. En función del tipo de efecto secundario registrado la combinación se modificaba en uno u otro sentido (habitualmente disminuyendo la dosis del fármaco considerado responsable). En las etapas 1 a 4, los motivos

para modificar una combinación fueron siempre la aparición de efectos secundarios.

Figura 28

Representación del método de búsqueda directa mediante optimización.



El gráfico muestra las diferentes combinaciones o modalidades de tratamiento (A-U) investigadas en cada etapa (1-7). Los círculos negros representan las combinaciones estudiadas en una única etapa. Los círculos grises representan las combinaciones estudiadas a lo largo de diversas etapas. Las flechas muestran una modificación en la combinación de una etapa a otra etapa. Los símbolos X muestran las combinaciones completamente estudiadas. El número a la derecha del símbolo X muestra el ranking de cada combinación en cada etapa. (Modificado de Curatolo M y cols, 2000¹⁶³).

En la figura 28 los círculos negros representan las combinaciones estudiadas en una única etapa, mientras que los círculos grises representan las combinaciones estudiadas a lo largo de diversas etapas. Las flechas muestran

una modificación en la combinación de una etapa a otra etapa. En la segunda fase (etapas 4 a 8 en la figura), las combinaciones que se estudian se determinan en base a un modelo matemático²²⁸, por el cual, a partir de un grupo de combinaciones se descarta la de menor eficacia terapéutica y se crea una nueva a partir de modificaciones de la peor combinación evaluada en la etapa anterior. En estas etapas el motivo para modificar las combinaciones es una analgesia inadecuada. Los símbolos X muestran las combinaciones completamente estudiadas. El número a la derecha del símbolo X muestra el ranking de cada combinación en cada etapa determinada (1 = mejor combinación, 7 = peor combinación).

La ventaja de este método es que posibilita analizar tan sólo un pequeño porcentaje de las múltiples combinaciones posibles, con un número menor de pacientes en las combinaciones inadecuadas, hasta obtener la combinación óptima (modalidad de tratamiento letra "O" en la figura 28).

Pese a los intentos realizados, el estudio de las interacciones de los fármacos utilizados en el tratamiento del dolor es complejo desde un punto de vista práctico. En el presente trabajo se describe y analiza un nuevo protocolo para evaluar y cuantificar las interacciones de analgésicos en humanos, analizando los requerimientos de analgésicos utilizando un sistema de analgesia controlada por el paciente (PCA).

II. Hipótesis y objetivos

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La combinación de fármacos analgésicos es una práctica cada vez más habitual para el tratamiento del dolor agudo y crónico, constituyendo la base de la analgesia balanceada o multimodal. El objetivo es obtener una analgesia efectiva con una reducción en la incidencia y severidad de los efectos secundarios, hecho que puede conseguirse al utilizar dosis inferiores de los fármacos asociados.

La dificultad en la evaluación de una combinación reside en como evaluar si existe o no interacción, y en caso de existir, en qué sentido (sinergia, antagonismo), y de qué magnitud. Una de los métodos más habituales para evaluar una asociación de fármacos es establecer relaciones dosis-respuesta de cada uno de los fármacos utilizados individualmente y combinados a dosis fijas. A partir de estos datos se construyen isobogramas¹⁹⁷ que permiten comparar las dosis de los fármacos utilizados individualmente y en la combinación para obtener un determinado nivel de respuesta (por ejemplo: DE₅₀, DE₉₀) para un efecto dado (analgesia, sedación, náuseas, vómitos). Sin embargo, este método es difícil de realizar en humanos, sobre todo cuando se evalúan fármacos analgésicos, por las limitaciones técnicas y éticas para poder obtener curvas o relaciones de dosis-respuesta para distintos niveles de efecto.

Nuestra hipótesis de trabajo postula que con el sistema de analgesia controlada por el paciente (PCA), todos los pacientes se administran analgésicos hasta alcanzar el mismo nivel de analgesia, lo que nos permitirá determinar las dosis requeridas para obtener dicho nivel de analgesia, para cada uno de los fármacos o combinaciones de fármacos utilizados. Los motivos para apoyar esta hipótesis se basan en dos puntos:

a) el método de analgesia controlada por el paciente (PCA) permite, si se aplica de forma adecuada, alcanzar en todos los pacientes un nivel de analgesia satisfactoria o efectiva;

b) si bien el método de PCA no es muy preciso para determinar el grado de analgesia²²⁹, es el único método disponible para determinar de forma objetiva los requerimientos de analgésicos, pudiéndose correlacionar las dosis utilizadas con niveles de efecto.

Utilizando este método pensamos que podremos establecer la presencia o no de sinergia. Para ello proponemos estudiar la posible interacción entre tramadol y metamizol en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio tras histerectomía abdominal utilizando un sistema de PCA endovenosa.

OBJETIVOS

1. Validar un nuevo protocolo para la evaluación y cuantificación del tipo de interacción entre dos fármacos analgésicos administrados mediante PCA endovenosa (*Patient Controlled Analgesia*), en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio.
 2. Establecer si existe interacción entre el tramadol y el metamizol respecto al efecto analgésico, utilizando isobogramas, índices de interacción y el método de Chou y Chou.
 3. Establecer la presencia (o no) de una interacción entre el tramadol y el metamizol respecto a los efectos indeseables, utilizando isobogramas e índices de interacción.
 4. Evaluar la evolución en la intensidad del dolor tras histerectomía abdominal tras la administración de una anestesia general “balanceada”.
 5. Establecer la eficacia analgésica y los efectos indeseables del tramadol administrado mediante PCA endovenosa en pacientes intervenidas de histerectomía abdominal.
 6. Establecer la eficacia analgésica y los efectos indeseables del metamizol administrado mediante PCA endovenosa en pacientes intervenidas de histerectomía abdominal.
 7. Determinar, en base a la eficacia analgésica, las dosis equipotentes de tramadol y metamizol administrados mediante PCA endovenosa, para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio en pacientes intervenidas de histerectomía abdominal.
-

III. Material y métodos

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño. Se trata de un estudio clínico con cinco grupos de pacientes distribuidos de forma aleatoria, realizado a doble ciego. Este estudio fue realizado en pacientes programados para cirugía de histerectomía abdominal utilizando una técnica de anestesia general balanceada. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario del Mar (IMAS) y por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Consumo. Las pacientes que colaboraron en el estudio confirmaron por escrito su voluntad de participar en el mismo, firmando el consentimiento informado que aparece en el Anexo # 1.

Sujetos. Participaron en el estudio ciento una mujeres adultas distribuidas en cinco grupos de estudio, según el tratamiento analgésico administrado en el periodo postoperatorio. Dicho tratamiento se llevo a cabo mediante un sistema de PCA endovenosa utilizando tramadol o metamizol individualmente o combinado en distintas proporciones. Los grupos de pacientes y los tratamientos analgésicos se muestran en la Tabla XV.

Tabla XV
Grupos del estudio

El tramadol (TR) y el metamizol (MTZ) se utilizaron combinados a dosis fijas, en base a una relación de potencia analgésica de TRM:MTZ = 1 : 12¹⁰⁹.

| Grupo | Relación TR:MTZ | Concentración TR:MTZ (mg/ml) | Número de Pacientes por grupo |
|-------|--------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| I | 1 : 0 | 10 : 0 | 21 |
| II | 0 : 1 | 0 : 120 | 21 |
| III | 1 : 1 | 5 : 60 | 20 |
| IV | 1 : 0.3 | 7.5 : 30 | 19 |
| V | 1 : 3 | 2.5 : 90 | 20 |

Para entrar en el estudio, las pacientes debían cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión que se enumeran a continuación:

Criterios de inclusión

- Edad superior a los 18 años.
 - No superar el nivel III en la escala de valoración del estado físico (ASA). Para la valoración del estado físico se han utilizado los estándares de la *American Society of Anesthesiologists (ASA)*²³⁰, debido a que existe una estrecha correlación entre la morbi-mortalidad peroperatoria y dicha valoración. Consiste en la clasificación de la patología concomitante de los pacientes según una gradación o escala del ASA del I – VI, según se describe a continuación:
 - I.- Paciente sano, es decir que no presenta patología concomitante, además de la que es motivo de la intervención quirúrgica.
 - II.- Sujeto con enfermedad sistémica leve y sin limitaciones funcionales.
 - III.- Paciente con enfermedad sistémica de grado moderado a grave, que origina cierta limitación funcional.
 - IV.- Paciente con enfermedad sistémica grave, incapacitante a nivel funcional, que constituye una amenaza para la vida.
 - V.- Enfermo moribundo que no se espera sobreviva 24 h con o sin cirugía.
 - VI.- Paciente con muerte cerebral, cuyos órganos se extraen para trasplante.

Si el caso que se presenta es una urgencia quirúrgica, el estado físico (ASA) se acompaña de la letra "U" y conlleva un mayor riesgo anestésico-quirúrgico.
 - Valoración preoperatoria dentro de los límites de la normalidad, que incluía: Historia clínica y exploración física completas.
 - Exploraciones complementarias: estudio analítico del hemograma y bioquímica: glicemia, urea, creatinina y pruebas de coagulación (tiempo de
-

protrombina y de tromboplastina). Se realizó además radiografía simple de tórax y electrocardiograma basales (ECG).

- No poseer ningún criterio de exclusión y voluntad explícita de participar en el estudio.

Criterios de exclusión

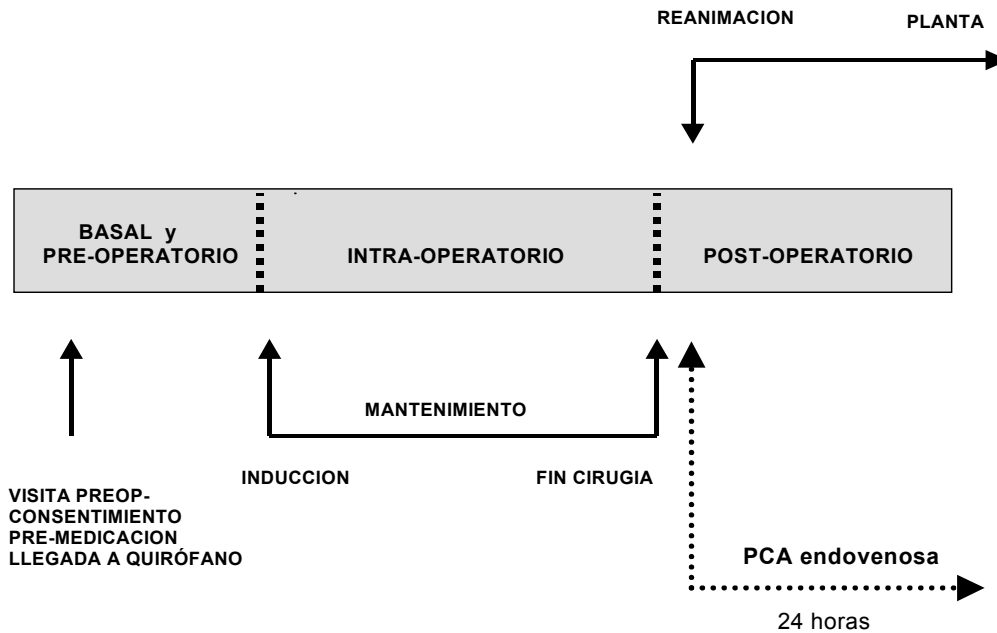
Los pacientes eran excluidos del estudio cuando presentaban cualquiera de los antecedentes o condiciones siguientes:

- Abuso de alcohol, fármacos o drogas.
 - Tratamiento con cualquier tipo de opioide y/o AINE de forma crónica o durante las 48 horas previas a la intervención.
 - Tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos o cualquier otro fármaco de acción central.
 - Incapacidad para comprender y/o utilizar la técnica de la PCA; para ello tras la explicación por el investigador del método de la PCA, la paciente debía responder a un cuestionario con siete preguntas (Tabla XVI), siendo excluida del estudio en caso de dar una respuesta errónea.
 - Alergia a opioides y/o AINEs.
 - Embarazo y/o lactancia.
 - Obesidad mórbida, definida²³¹ como índice de masa corporal ($IMC = \text{peso} / \text{talla}^2$) igual o superior a $35 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$.
 - Enfermedad sistémica no controlada, no aceptándose pacientes con una ASA superior a III.
 - Hepatopatía crónica o insuficiencia renal.
 - Patología psiquiátrica, inestabilidad emocional o pacientes que no eran capaces de comprender la naturaleza del estudio.
 - Negativa del paciente a participar en el estudio.
-

Tabla XVI*Cuestionario para evaluar la comprensión de la técnica de PCA por la paciente*

| PREGUNTA | RESPUESTA CORRECTA |
|--|--------------------|
| ¿Este sistema de calmar el dolor requiere su participación? | Sí |
| ¿Debe presionar la tecla de “dosis” al sentir dolor? | Sí |
| ¿Puede otra persona que no sea usted presionar la tecla de “dosis”? | No |
| ¿Debe informar inmediatamente al equipo de enfermería si tiene dolor muy intenso, náuseas o vómitos? | Sí |
| ¿Es normal oír un ruido que proviene de la PCA al apretar la tecla de “dosis”? | Sí |
| ¿Ha de informar al equipo de enfermeras ante cualquier otro ruido que venga de la PCA? | Sí |
| ¿Si pese a todo tiene dolor existe otro analgésico que puede solicitar al personal de enfermería? | Sí |

Describiremos a continuación la metodología utilizada siguiendo un criterio cronológico, es decir desde la valoración del paciente la noche antes de la intervención hasta las 24 horas después de iniciada la pauta analgésica postoperatoria. En la figura 29 mostramos de forma esquemática el proceso y los periodos en que se ha desarrollado el estudio. El estudio propiamente dicho se inició en el periodo postoperatorio inmediato (llegada al paciente a Reanimación), finalizando 24 horas después.

Figura 29*Diseño experimental y períodos del estudio*

1. PROTOCOLO PREOPERATORIO

El estudio se inició la noche antes de la intervención, en el momento de realizar la visita preoperatoria de anestesia. Siguiendo la metodología establecida, las pacientes fueron incluidas en uno de los grupos de estudio (Tabla XV) previa randomización mediante una tabla de números aleatorios, obteniéndose el consentimiento informado (Anexo # 1). Se evaluó en ese momento la historia clínica, en la que constaban los antecedentes patológicos, la medicación habitual, los hábitos tóxicos y las alergias (fármacos, otros), así como la clínica de la enfermedad actual. Se realizó una exploración física completa, en especial de los sistemas respiratorio y cardiovascular. El investigador registro las siguientes constantes vitales en condiciones de reposo: presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), media (PAM),

frecuencia cardíaca (FC) y frecuencia respiratoria (FR). El valor de la PAM se obtuvo utilizando la fórmula siguiente:

$$\frac{PAS - PAD}{3} + PAD = PAM$$

Se calculó el valor promedio de estos valores junto con los datos de enfermería registrados durante las 24 horas previas a la intervención (tres evaluaciones), obteniéndose de esta forma las constantes vitales que denominaremos basales (PAS, PAD, PAM, FC). Estos valores han sido utilizados en nuestro estudio, puesto que reflejan las constantes vitales del paciente en condiciones normales (ausencia de estrés pre-quirúrgico) y nos sirven de base para la evaluación posterior de los cambios que dichos parámetros pudieran sufrir durante el periodo per-operatorio.

Se evaluaba además el grado de dificultad de la intubación endotraqueal (IET), utilizando el test de Mallampati²³², que se basa en la observación directa de las estructuras anatómicas de la boca (paladar duro y blando, úvula y pilares) y consta de cuatro grados (1 < 4) que se describen a continuación:

- Grado 1: son visibles los pilares del velo del paladar, el paladar blando y EL duro.
- Grado 2: pueden observarse los pilares del velo del paladar y el paladar blando, pero la úvula se encuentra enmascarada por la base de la lengua.
- Grado 3: sólo es visible el paladar blando.
- Grado 4: se puede observar solamente la lengua, siendo imposible la visualización de las estructuras anatómicas citadas anteriormente.

Esta valoración se realiza de forma rutinaria con el fin de establecer con antelación anomalías anatómicas y estructurales que están en relación con la dificultad de IET, lo que permite tomar decisiones anticipadas respecto al equipo que podría ser necesario durante la intubación (fibroscopio flexible, palas rectas, intubación con el paciente despierto, bloqueos, etc.)

A las pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, se les explicaba con detalle la naturaleza del estudio y después de la lectura de la hoja de consentimiento informado se solicitaba su firma en presencia de uno o más testigos. A continuación se les informaba sobre el método de analgesia de PCA, así como sobre el funcionamiento y utilización de la bomba de PCA, para lo cual se les mostraba una bomba del mismo modelo a la que iban a utilizar en el postoperatorio. Tras la explicación, la paciente debía responder a un cuestionario con siete preguntas sobre el método de PCA, según se muestra en la Tabla XVI.

Así mismo las pacientes fueron instruidas sobre valoración de la intensidad del dolor postoperatorio utilizando una escala visual analógica (EVA). Esta escala (Figura 9) consiste en una línea de 10 centímetros de longitud, cuyo extremo izquierdo representa la “ausencia de dolor “ (EVA = 0) y el extremo derecho “el máximo dolor imaginable” (EVA = 10). Se requiere que el paciente señale en la escala la intensidad de dolor que padece en un determinado momento, anotándose el equivalente numérico correspondiente.

Una vez realizada la vista preoperatoria, el investigador principal, dejó pauta la premedicación anestésica que consistió en todos los casos, en una dosis de 1 mg de lorazepam por vía oral (v.o.) la noche anterior a la intervención y la misma dosis por vía sublingual (s.l.) 2 horas antes de iniciar la misma. La dosis de lorazepam es la mínima utilizada como premedicación en pacientes adultos, con el objetivo de evitar los posibles efectos indeseables que pudieran aparecer en pacientes con patología asociada (en especial respiratoria o neurológica) y/o de edad avanzada. Las pacientes permanecieron en ayunas desde las 00:00 horas del día de la intervención, ingiriendo la medicación habitual con 30 ml de agua.

1. INTRAOPERATORIO

Inducción anestésica

El día de la intervención y a la llegada de la paciente a quirófano, se monitorizó de forma inmediata el ECG, los parámetros cardiovasculares (FC, PAS, PAD y PAM) y la saturación arterial de oxígeno (% Sat O₂) mediante pulsioximetría. Se colocó un catéter 18-G en la mano no dominante, que se utilizó para la administración de fluidos en el intraoperatorio y para la conexión de la bomba de PCA en el periodo postoperatorio. Se colocó un segundo catéter 18-G en la mano contraria para la administración de los fármacos anestésicos; este catéter se retiró al ser dada de alta la paciente de la Sala de Reanimación.

Todas las pacientes recibieron de forma secuencial los fármacos necesarios para la inducción anestésica, realizando a continuación las maniobras habituales para la IET, de acuerdo al siguiente protocolo:

- Midazolam 0.05 mg / kg por vía endovenosa (e.v.), con el fin de producir ansiolisis.
 - Oxigenación con mascarilla facial al 100 %, para aumentar la capacidad de reserva funcional de O₂.
 - Comprobación de la posibilidad de ventilar con mascarilla.
 - Administración de 1 mg/kg de lidocaina e.v., para inhibir los reflejos laringeos relacionados con la intubación.
 - Administración de tiopental a dosis hipnóticas, es decir a las dosis necesarias para obtener la pérdida del reflejo palpebral en cada paciente.
 - Relajación muscular para facilitar la IET, mediante una dosis de atracurio 0,5 mg/kg e.v. La presencia de relajación muscular se estableció mediante la estimulación eléctrica del nervio cubital por medio de la aplicación de dos electrodos cutáneos, uno proximal y otro distal, utilizando un neuroestimulador (Datex Reflexograph[®]) y una frecuencia de 15 Hz. Se valoró la respuesta frente al estímulo a través del “tren de cuatro”, que consiste en cuatro
-

contracciones seguidas de los músculos inervados por el nervio estimulado. En nuestros pacientes utilizamos la desaparición completa del “tren de cuatro”, que asegura la relajación de las cuerdas vocales y permite la IET.

- Una vez comprobada la posición del tubo endotraqueal mediante auscultación, los pacientes fueron ventilados mecánicamente (Datex Engstrom EAS 9010[®], Suecia) utilizando una frecuencia respiratoria de 12 por minuto y un volumen corriente 8-10 ml/kg. Todas las pacientes recibieron una mezcla de N₂O/O₂ a una concentración fija 60/40 % más isoflurano, según se describe en el apartado de mantenimiento de la anestesia. Inmediatamente después de la IET, se inició en todas las pacientes una perfusión e.v. continua de fentanilo (4 µ/kg/h) utilizando una bomba de perfusión continua (Braun, Perfusor Secura P[®]).

Mantenimiento de la anestesia

Utilizamos en todas las pacientes una técnica anestésica “balanceada”, es decir anestesia general mediante fármacos por vía endovenosa (fentanilo como analgésico y atracurio como relajante) e inhalatoria (N₂O + isoflurano); por ser esta la técnica habitual en este tipo de intervención. Las pacientes recibieron una infusión e.v. constante de fentanilo (4 µ/kg/h) que se inició inmediatamente después de la IET con el fin de asegurar una analgesia adecuada en el momento de la incisión de la piel y se mantuvo hasta unos 20-25 minutos antes de finalizar la cirugía (inicio del cierre del peritoneo) para permitir la extubación.

La anestesia general inhalatoria se llevó a cabo mediante la administración de isoflurano (en O₂/N₂O al 40/60 %), a las concentraciones necesarias para mantener la tensión arterial media (PAM) dentro de un margen del ± 20 % en relación con el valor basal (obtenido en la planta de hospitalización). La administración de isoflurano se inició antes de la incisión quirúrgica, utilizando concentraciones del 1 % y flujos altos (5 litros/minuto), que nos permitían variar de

forma rápida las concentraciones del anestésico a nivel del SNC. El isoflurano se aumentó o disminuyó en concentraciones de un 0,2 %, con el fin de mantener en todo momento los valores de la PAM dentro de los límites pre-establecidos.

Las concentraciones inspiradas y espiradas de O₂, CO₂, N₂O e isoflurano, fueron analizadas de forma intermitente (1 muestra cada 120 segundos) mediante un espectrómetro de masas (Marquette MGA-1000, Milwaukee, Wi, USA). Para cada paciente, los valores de las concentraciones administradas de isoflurano a lo largo del tiempo, fueron almacenadas en un “disquete”, para ser utilizadas posteriormente en el cálculo de las concentraciones medias ponderadas.

Como sueroterapia se administró ringer lactato 10 ml/kg/h, reponiendo las pérdidas sanguíneas con el triple de volumen en formas de cristaloides o coloides (en relación 2:1). Se monitorizó la diuresis mediante la colocación de una sonda urinaria tras la inducción anestésica.

Durante el periodo intraoperatorio las variaciones hemodinámicas fueron manejadas de la siguiente forma. En todos los grupos, la hipotensión arterial (PAM < 20 % de los valores basales) fue tratada inicialmente disminuyendo la concentración inspirada de isoflurano en un 0.2 % y con la administración de cristaloides (ringer lactato); si estas medidas resultaban insuficientes, se administraban bolos de 5 mg de efedrina por vía endovenosa. Por otra parte, cuando las pacientes presentaban hipertensión arterial (PAM > 20 % de los valores basales), se procedía al aumento de las concentraciones inspiradas de isoflurano; si con ello no se conseguía descender la presión arterial, se recurría a fármacos hipotensores como el labetalol, en bolos de 5 mg (e.v.) o nitroglicerina sublingual (spray).

Durante el mantenimiento de la anestesia se utilizó también una perfusión continua de atracurio a la velocidad de 0,3 mg/kg/hr con el fin de mantener una relajación muscular adecuada. El nivel de parálisis

neuromuscular se monitorizó mediante el tren de cuatro, tal como se ha descrito en la inducción anestésica. El objetivo era mantener el T1 entre el 5 y el 10 % del valor basal de referencia.

Fin de la anestesia quirúrgica y extubación

Al iniciarse el cierre del peritoneo, se interrumpieron las infusiones endovenosas de atracurio y de fentanilo. Finalizada la intervención, es decir después de cerrar la piel, se revirtió el efecto residual del relajante muscular cuando la relación T1-T4 fue inferior al 25 %, mediante la administración de neostigmina 0.05 mg/kg y atropina 0.01 mg/kg ambos por vía e.v. Todas las pacientes fueron extubadas en quirófano. Los criterios de extubación fueron: recuperación de la conciencia, volumen minuto espirado, frecuencia respiratoria y capacidad para generar una presión negativa adecuados, así como una relación T1-T4 superior al 25 % en el tren de cuatro.

3. PERIODO POSTOPERATORIO

3.1. POSTOPERATORIO EN SALA DE REANIMACION

Una vez finalizada la intervención quirúrgica, todas las pacientes fueron trasladadas a la Sala de recuperación anestésica o Sala de Reanimación. A su llegada a esta Sala se monitorizó el ECG, la PA, FC, y la saturación de O₂ por pulsioximetría. A todas las pacientes se les administró oxígeno al 35 % con un flujo de 6 litros/minuto, mediante una mascarilla facial. Además de las constantes enumeradas, se recogieron los datos siguientes:

- *La intensidad del dolor postoperatorio*

En la visita preoperatoria, las pacientes fueron informadas sobre el protocolo analgesico y su participación en el mismo. De esta forma, todas las

pacientes debían solicitar analgesia en el momento en que sintieran dolor. En este momento se valoró y registro la intensidad del dolor mediante una EVA de 10 cm de longitud. Posteriormente se evaluó la intensidad del dolor a los 15 minutos, 1 y 2 horas de iniciada la analgesia mediante bomba de PCA, mientras la paciente permaneció en la sala de reanimación.

También se evaluó, por parte de enfermería, la intensidad del dolor con la movilización. Para lo cual se aplicó la escala de Andersen²³³ (Tabla XVII), compuesta por 5 ítems.

Tabla XVII

Escala de Andersen para la evaluación del dolor con la movilización. (Modificado de y cols, ²³³).

| Nivel | Paciente |
|-------|---|
| 0 | Ausencia de dolor con tos o movilización. |
| 1 | Sin dolor en reposo. Dolor leve con tos o movilización. |
| 2 | Leve dolor en reposo. Dolor moderado con tos o movilización. |
| 3 | Dolor moderado en reposo. Dolor intenso con tos o movilización. |
| 4 | Dolor intenso o insoportable en reposo. |

- *Tiempo de analgesia de rescate*

Se cuantificó el tiempo transcurrido entre la extubación y la solicitud de analgesia, registrando este valor (en minutos) que denominaremos “Tiempo de Analgesia de Rescate” (TAR). El TAR proporciona información sobre la duración de la analgesia residual inducido por los fármacos utilizados durante la anestesia quirúrgica.

- *Grado o nivel de sedación*

Fue evaluado utilizando la escala de Ramsey (Tabla XVIII). Esta escala de seis grados establece de forma objetiva el nivel de ansiedad del paciente mediante los siguientes indicadores:

Tabla XVIII

Escala de Ramsey para evaluación del nivel de sedación. (Modificado de Hansen-Flaschen J y cols, 1994²³⁴).

| Nivel | Paciente |
|-------|--|
| 1 | Ansioso y/o agitado |
| 2 | Orientado, tranquilo, cooperador |
| 3 | Apertura de los ojos cuando se le solicita |
| 4 | Dormido, responde a estímulos auditivos intensos |
| 5 | Dormido, respuesta incoherente frente a estímulos físicos intensos |
| 6 | No responde |

- *Efectos indeseables*

Durante la estancia en la Sala de Reanimación se registró la aparición de *efectos indeseables*, registrándose en el protocolo de estudio aquellos que pudieran estar en relación con los fármacos administrados durante el estudio. Concretamente se valoró además de la sedación, la incidencia de náusea, vómito, prurito, cefalea y dolor en el lugar de inserción del catéter intravenoso por el que se administraban los analgésicos mediante PCA. Las náuseas y vómitos fueron tratados mediante la administración de metoclopramida 10 mg e.v. y el prurito con maleato dexclorfeniramina 5 mg e.v., anotándose las dosis utilizadas. Se registro tambien cualquier incidencia o efecto "no esperado".

- *Constantes vitales*

Se monitorizaron: ECG, presión arterila (sistólica / diastólica), frecuencia cardiaca y saturación de oxigenos.

Tras referir la paciente dolor y una vez evaluados los parámetros anteriores, un investigador colaborador preparó las soluciones del reservorio (“cassette”) de la bomba de PCA (Pharmacia, Deltec 5800[®]), y posteriormente la conectó a la vía venosa de la paciente a través de una conexión con válvula antirreflujo. El reservorio o cassette de la PCA contenía en todos los casos un reservorio con la medicación analgésica, unido a la bomba mediante una llave de seguridad, por lo que una vez colocado no puede ser manipulado por el paciente o cualquier otra persona ajena al estudio. Así mismo, las bombas disponían de códigos de seguridad que aseguran que una vez programados los parámetros de la PCA, estos sólo pueden ser modificados si se conoce dicho código.

En función de la randomización realizada durante la visita preoperatoria las pacientes fueron asignadas a uno de los cinco grupos del estudio de aproximadamente 20 pacientes. Tanto el paciente como el investigador principal desconocían el contenido del cassette (doble-ciego), siendo las soluciones de los cinco grupos transparentes y similares. La composición de la dosis de carga y de los bolos administrados en cada uno de los grupos del estudio se muestra en la Tabla XIX. El grupo I recibió únicamente tramadol, siendo la dosis total contenida en el reservorio de la bomba de PCA de 500 mg, por ser esta la dosis máxima permitida durante el primer día de tratamiento. El grupo II fue tratado con metamizol, siendo la dosis del reservorio de 6000 mg, con el fin de mantener una relación de equipotencia analgésica de TRM:MTZ de 1 : 12. Los grupos III, IV y V recibieron diferentes asociaciones de tramadol y metamizol, con las relaciones que se muestran en la Tabla XV.

Tabla XIX

Composición de la dosis de carga y de los bolos administrados, en cada uno de los grupos del estudio

| Grupo | Dosis de carga (mg) | | Dosis de los bolos (mg) | |
|-------|---------------------|-----------|-------------------------|-----------|
| | Tramadol | Metamizol | Tramadol | Metamizol |
| I | 100 | - | 20 | - |
| II | - | 1200 | - | 240 |
| III | 50 | 600 | 10 | 120 |
| IV | 75 | 300 | 15 | 60 |
| V | 25 | 900 | 5 | 180 |

Después de conectar la bomba de PCA a la vía venosa de la paciente, se administró una dosis de carga de 10 ml de la solución correspondiente, directamente desde la PCA (Tabla XIX). Pasados 15 minutos después de la administración de la dosis de carga, se valoró la intensidad del dolor y a continuación se le permitió a la paciente utilizar la PCA y administrarse bolos de analgésico según los parámetros programados que se incluyen a continuación:

- *Bolos* de 2 ml (a demanda), por considerarse que las dosis contenidas en este volumen en cada uno de los grupos, eran suficientes para obtener una analgesia adecuada (Tabla XIX). Las bombas registraron el número de bolos solicitados y administrados durante la duración del estudio (24 horas).
- *Intervalo* de cierre (tiempo mínimo que ha de transcurrir entre dos bolos consecutivos) de 15 minutos. Se consideró que en función de las características de los fármacos utilizados, este era el tiempo mínimo necesario para que la paciente comenzase a notar el efecto analgésico de los bolos administrados.

-
- *Volumen máximo* de 50 ml en 24 horas. En este caso el factor limitante fue la dosis de tramadol ya que según las regulaciones nacionales en el momento de realizar el estudio, no se podían exceder los 500 mg durante el primer día de tratamiento. No se han establecido dosis máximas diarias para el metamizol, aunque se consideran seguras dosis de hasta 12 gramos en 24 horas (es decir el doble de las dosis utilizadas en el presente estudio).
 - No se administró *perfusión basal*, con el objeto de poder establecer de forma más precisa las diferencias en los requerimientos analgésicos entre los distintos grupos de estudio.

En la visita preoperatoria, las pacientes fueron informadas sobre la posibilidad de solicitar *analgesia de rescate*, si pese a la utilización de la PCA continuaban con dolor moderado-intenso (EVA > 4). La medicación de rescate consistía en la administración de bolos de morfina a dosis de 0.05 mg/kg e.v. hasta que desaparecía el dolor, pudiendo continuar utilizando la bomba de PCA. En estos casos, se anotaba el momento en que se administraba el rescate y las pacientes eran eliminadas del estudio. En nuestro protocolo se utilizó morfina, debido a su eficacia analgésica y a que es uno de los analgésicos habitualmente utilizados en el tratamiento del dolor postoperatorio en nuestro medio.

Las pacientes fueron dadas de alta de la Sala de Reanimación cuando cumplían los siguientes criterios: consciente, orientada, hemodinámicamente estable, dolor controlada (EVA < 4), ausencia de efectos indeseables.

3.2. POSTOPERATORIO EN LA SALA DE HOSPITALIZACION

Una vez dada de alta la paciente de la Sala de Reanimación pasó a la Sala de hospitalización, en donde continuó el estudio hasta que se cumplieron las 24 horas tras la dosis de carga inicial. Durante este periodo se evaluaron a los 15

minutos, 1, 2, 4, 8, 12, 20 y 24 horas de iniciada la analgesia con bomba de PCA:

- La intensidad del dolor postoperatorio: mediante EVA en reposo y escala de Andersen en movimiento.
- Requerimientos de analgésicos solicitados y administrados por la PCA.
- Nivel de sedación mediante escala de Ramsey.
- Aparición de efectos indeseables: náusea, vómito, prurito, cefalea y dolor en el lugar de administración de la medicación. Se anotó su aparición o no.

Al igual que en la Sala de Reanimación la aparición de náuseas o vómitos se trató mediante la administración de 10 mg de metoclopramida e.v. y el prurito con 5 mg de maleato de dexclorfeniramina e.v.

El protocolo utilizado en el presente estudio se muestra de forma resumida en la Tabla XX.

Tabla XX

Resumen de los procesos pre, intra y postoperatorio

| | |
|---|--|
| BASAL (visita preoperatoria) | Historia clínica, examen físico Consentimiento Randomización Premedicación |
| PREOPERATORIO INMEDIATO | Llegada de la paciente a quirófano Monitorización: ECG, presión arterial, FC, % Sat O ₂ . |
| INTRAOPERATORIO (anestesia quirúrgica) | Monitorización constante vitales Inducción anestésica e IET Mantenimiento: fentanilo + isoflurano + N ₂ O/O ₂ Reversión y extubación en quirófano. |
| SALA DE REANIMACIÓN | Constantes vitales EVA, Andersen, Ramsey Inicio de la analgesia postoperatoria con PCA Registro efectos indeseables: N&V, prurito, etc. |
| SALA DE HOSPITALIZACIÓN | A distintos tiempos, durante 24 horas: <ul style="list-style-type: none"> • EVA en reposo y Andersen en movimiento • Requerimientos de analgésicos (PCA) • N° de bolos administrados/solicitados • Efectos indeseables |

4. VARIABLES DEL ESTUDIO

4.1. PERIODO BASAL (visita preoperatoria)

Se registraron las características antropométricas (edad, peso, sexo), las constantes vitales (PAM, PAS, PAD, FC) y el ASA.

4.2. INTRAOPERATORIO

Duración de la intervención

Se valoró el tiempo quirúrgico (minutos), definido como el periodo comprendido entre el momento de la incisión y el cierre de la piel.

Requerimientos intraoperatorios de isoflurano

El consumo o los requerimientos de isoflurano basados en las variaciones de la PAM fueron establecidos en el tiempo que duró la intervención utilizando un espectrómetro de masas. El espectrómetro toma muestras de los gases espirados utilizando una cánula situada en la rama espiratoria del sistema de ventilación del paciente. Las muestras se toman de forma secuencial en los diferentes quirófanos conectados al espectrómetro, por lo tanto el análisis de las muestras no se realiza a intervalos fijos predeterminados, sino que depende del número de quirófanos que utilizan el espectrómetro de forma simultánea. El período de muestreo oscila entre los 12 y 120 segundos; debido a que los intervalos de medición son variables, para determinar la concentración espirada media de isoflurano, se calculó la media ponderada de todas las mediciones. Este valor (concentración media ponderada) se obtuvo mediante la suma de los productos de las concentraciones espiradas por el intervalo de tiempo en que se mantuvo dicha concentración, dividido por el tiempo total de la anestesia. Se almacenaron los datos del espectrómetro en una base de datos y para el cálculo de las concentraciones espiradas medias ponderadas se utilizó un programa de ordenador (dbase III p+).

Requerimientos intraoperatorios de fentanilo

Se obtuvo la dosis total de fentanilo administrada durante la intervención, multiplicando el tiempo de perfusión (desde el fin de la inducción hasta el inicio del cierre del peritoneo) por la concentración utilizada (4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

Otras variables estudiadas

También se registraron la administración de fluidos, los requerimientos de efedrina y atropina y cualquier incidencia no habitual que hubiera acaecido.

4.3. POSTOPERATORIO

Tiempo de analgesia de rescate (TAR)

Se anotó el tiempo transcurrido (en minutos) entre la extubación y la solicitud de analgesia, siempre que el dolor referido fuese superior a 4 (EVA).

Intensidad del dolor

La intensidad del dolor en reposo se evaluó mediante una EVA en el momento en que la paciente refería dolor superior a 4 (EVA) en la sala de reanimación (TAR) y a partir de este momento con los siguientes intervalos después del bolo inicial: a los 15 minutos, 1, 2, 4, 8, 12, 20 y 24 horas de conectar la bomba de PCA. Se respetó el descanso nocturno y no se realizaron evaluaciones si la paciente se encontraba durmiendo. En los mismos intervalos se realizó por parte de enfermería la evaluación del dolor con la movilización, utilizando la escala de Andersen.

Dosis administradas

Las dosis de analgésicos administradas mediante la PCA fueron anotadas en los siguientes intervalos después del inicio de la PCA (dosis de carga): 1, 2, 4, 8, 12, 20 y 24 horas. Este dato se obtuvo a partir del número de mililitros

administrados, multiplicándolo por las concentraciones de ambos fármacos en la combinación. También, en los mismos intervalos de tiempo, se anotó el número de bolus solicitados y administrados.

Efectos indeseables

Durante las 24 horas de duración del estudio, y de forma específica en los tiempos descrito anteriormente, se evaluó la aparición de: náuseas, vómitos, sedación, prurito, cefalea y dolor en el lugar donde estaba situado el catéter endovenoso (extremidad superior) coincidiendo con la administración de los bolos. Para la cuantificación y análisis estadístico de cada una de estas variables, se anotó únicamente su presentación (sí / no). El grado de sedación fue evaluado mediante la escala de Ramsey²³⁴ (Tabla XVIII), graduada de 1 a 6, considerando que existía sedación con valores ≥ 3 . La aparición de estos efectos indeseables se realizó antes de iniciar la dosis de carga y a los 15 minutos, 1, 2, 4, 8, 12, 20 y 24 horas de conectar la bomba de PCA.

5. ANALISIS DE LOS RESULTADOS

5.1. ANALISIS DE LOS DATOS

Para evaluar la interacción, los datos obtenidos se analizaron de la siguiente forma:

Porcentaje de alivio del dolor

Este dato permite cuantificar la eficiencia del tratamiento (porcentaje de alivio del dolor) en cada uno de los momentos de las evaluaciones. Se obtuvo en función de la siguiente ecuación:

$$(EVA_{TAR} - EVA_{Tx} / EVA_{TAR}) \times 100 = \% \text{ de alivio del dolor}$$

- EVA_{TAR} : intensidad del dolor antes de iniciar el tratamiento
 - EVA_{Tx} : intensidad del dolor en cada uno de los momentos de evaluación
-

Eficacia de los tratamientos

En base al cálculo anterior se pudieron distribuir los pacientes en dos grupos con respecto al efecto analgésico: aquellos con una mejoría del dolor igual o superior al 50 %, y aquellos que se beneficiaron en menor grado del tratamiento (mejoría < 50 %). Así, la eficacia del tratamiento pudo ser expresada como la proporción de pacientes en cada grupo que experimentaron un alivio del dolor \geq 50 %.

Incidencia de efectos indeseables

Se anotó la aparición de sedación (Ramsey \geq 4), náusea, vómito, prurito, cefalea y dolor en el punto de venoclisis con la administración de bolos.

Requerimientos de analgésicos

Dosis administradas acumuladas en cada uno de los momentos de evaluación. La relación entre estas dosis acumuladas y el número de pacientes con un alivio del dolor \geq 50 % permitió establecer relaciones dosis-respuesta correspondientes a la eficacia y a los efectos indeseables, pudiéndose determinar para las mismas las dosis eficaces (DE) utilizando el método de Litchfield y Wilcoxon²³⁵.

Dosis de analgésicos por hora necesaria para reducir el EVA en 1

Con el fin de valorar la evolución del consumo de analgésicos en función del tiempo, se calculó el número de miligramos por hora (de cada fármaco) necesarios para disminuir en 1 la intensidad del dolor (EVA). Para ello, y para cada intervalo de evaluación, se dividió el consumo en miligramos de cada fármaco durante ese periodo entre el número de horas, y el resultado se dividió entre la diferencia de intensidad del dolor entre el EVA basal y el EVA al finalizar el intervalo.

5.2. ANALISIS DE LAS INTERACCIONES

Para analizar la presencia o no de interacción tras la administración conjunta de tramadol y metamizol se utilizaron métodos diferentes:

- Isobogramas (Indices de Interacción)
 - Representación bidimensional
 - Representación tridimensional
- Chou y Chou²³⁶ (Indices de combinación)

5.2.1. CONSTRUCCION DE ISOBOLOGRAMAS. INDICES DE INTERACCION

A partir de las dosis acumuladas administradas mediante la bomba de PCA en cada momento de evaluación, se calcularon los **índices de interacción (I.I.)** y se construyeron los isobolos¹⁹⁷, este cálculo fue posible porque todas las combinaciones produjeron una respuesta similar en la intensidad del dolor (EVA) en cada una de los tiempos de evaluación. Los índices de interacción se obtuvieron utilizando la siguiente relación:

$$\text{TRM}_{\text{en combinación}} / \text{TRM}_{\text{sólo}} + \text{MTZ}_{\text{en combinación}} / \text{MTZ}_{\text{sólo}} = 1$$

Como se ha expuesto anteriormente los índices de interacción superiores o inferiores a 1 muestran una interacción, que puede ser antagónica (> 1) o sinérgica (< 1). Los I.I. se han de calcular para cada combinación y para cada nivel de efecto.

La comparación estadística de las diferencias entre la dosis obtenida experimentalmente para la combinación, y la línea de no interacción (punto de aditividad teórico), nos permitió evaluar la existencia de diferencias entre ambos, en definitiva, si el efecto de la combinación fue distinto a la aditividad.

Para demostrar si existieron diferencias o no entre la combinación y una situación teórica de aditividad, se comparó el punto obtenido experimentalmente con el punto teórico de aditividad. Este punto teórico de aditividad (Z_{aditiv}) es la combinación de dosis de ambos fármacos que producirían el nivel de efecto considerado en cada caso, si no tuviese lugar ninguna interacción. Se considera que existe una interacción cuando el valor del punto obtenido experimentalmente con la combinación y el valor del punto teórico de aditividad presentan diferencias estadísticamente significativas.

El cálculo de Z_{aditiv} y sus errores estandar, para cada una de las combinaciones y cada uno de los niveles de efecto, se obtienen aplicando la siguiente ecuación²⁰⁹:

$$Z_{\text{aditiv}} = Z_1 / (p_1 + Rp_2)$$

$$p_1 + p_2 = 1$$

$$R = Z_1 / Z_2$$

Z_{aditiv} = Dosis de la combinación teóricamente aditiva

Z_1 = Dosis de TRM sólo (por ejemplo DE_{50} TRM)

Z_2 = Dosis de MTZ sólo (por ejemplo DE_{50} MTZ)

p_1 = Proporción de TRM en la combinación

p_2 = Proporción de MTZ en la combinación

R = Potencia relativa de TRM y MTZ

Como se expone en el apartado 5.3. de la introducción los isobolos son representaciones gráficas de dosis isoefectivas de dos o más sustancias. Habitualmente se representan de forma **bidimensional** señalando en uno de los ejes de coordenadas, la dosis media \pm el error estándar de la media (EEM) de uno de los fármacos (Tramadol) que produce un determinado nivel de efecto, y en el otro eje se marca la dosis media \pm EEM del otro fármaco (Metamizol) capaz de producir el mismo nivel de efecto que el anterior. Estos dos puntos se unen por

una línea diagonal (isobolo) que se conoce como línea de aditividad o de no interacción. Las líneas que conectan los valores superiores e inferiores del EEM en los ejes indican el error de la línea de aditividad. Se representan también las dosis de los fármacos en cada combinación, necesarias para conseguir el mismo efecto. Los puntos representados por debajo o por encima de esta línea de interacción cero (aditividad), muestran sinergismo o antagonismo, respectivamente¹⁹⁷. En este estudio, los isobolos fueron construidos con las dosis de tramadol y metamizol (individuales o en combinación) necesarias para alcanzar la misma intensidad de dolor.

En este estudio también hemos realizado representaciones **tridimensionales**. Las primeras aproximaciones en este sentido han sido presentadas recientemente como método adicional a los isobogramas planos para identificar interacciones²¹⁰ o como método para encontrar la mejor proporción de una combinación de dos o más agentes²³⁷. A partir de las dosis utilizadas de tramadol y metamizol individualmente, se construye un gráfico tridimensional en el que el eje vertical Z, representa el % de efecto y los ejes X e Y las dosis de tramadol y metamizol solos, respectivamente. Con estos datos se genera una superficie de respuesta aditiva, en la que los pares de valores tramadol-metamizol, representan parejas de dosis que teóricamente producirían un determinado nivel de efecto si no se diese ninguna interacción. Esta superficie de respuesta de aditividad, se convierte en la referencia con la que se compara la superficie de respuesta que se construye con los valores resultantes de las tres combinaciones estudiadas 1:1, 1:0.3, 1:3.

5.2.2. METODO DE CHOU Y CHOU. INDICES DE COMBINACION

Para utilizar este procedimiento de análisis de interacciones, se emplean las mismas curvas de los fármacos y sus combinaciones que en el caso de los isobogramas. A partir de las curvas dosis-respuesta individuales de tramadol y metamizol, se calculan las dosis que se necesitarían para

producir un grado determinado de efecto analgésico bajo la hipótesis de que los fármacos actúan de modo meramente aditivo. Este par de dosis se compara, posteriormente, con las dosis que fueron necesarias para producir el mismo nivel de efecto en los grupos con diferentes proporciones de ambos fármacos. La proporción resultante entre estas dosis es el **índice de combinación (I.C.)**. Cuando el I.C. tiene un valor 1 indica que no se produce interacción. Cuando el I.C. es < 1 indica que se necesitan dosis menores de fármacos en combinación para producir un determinado nivel de efecto, de las que se necesitarían para producir este mismo efecto si los fármacos se comportasen de un modo aditivo (sinergia). Inversamente, un I.C. > 1 indica antagonismo.

Para cada nivel de efecto se calcula el índice de combinación. La representación gráfica resultante muestra la naturaleza de la interacción a los diferentes niveles de efecto. Los cálculos fueron efectuados mediante la aplicación informática de Chou y Chou²³⁶. Este método no se utiliza por lo general como análisis único para establecer la presencia de interacciones puesto que no permite la comparación estadística de los resultados.

5.3. ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS

El ajuste gráfico de los datos se realizó con el programa informático Microsoft Excel 97. Para el tratamiento de los datos se utilizó el paquete SPSS versión 10.0 (SPSS Inc, USA) y el asistente estadístico del programa de cálculos farmacológicos de Tallarida y Murray²³⁵. La estadística descriptiva para cada variable cuantitativa se presenta como media \pm error estándar de la media (EEM), o mediante intervalos de confianza (IC) del 95 %. Para comprobar que cada variable siguió una distribución normal se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. A continuación se describen las pruebas estadísticas utilizadas para analizar las distintas variables del estudio.

Intensidad del dolor

Las diferencias entre grupos respecto a los valores de la EVA fueron evaluadas utilizando un ANOVA de una sola vía. Cuando los grupos resultaron estadísticamente diferentes entre sí, se procedió a la comparación individual de los grupos mediante el test de comparaciones a posteriori, Student's-Newman-Keuls.

Efectos indeseables y analgesia de rescate

Las diferencias entre grupos respecto a la incidencia de efectos indeseables y el número de pacientes que requirieron tratamiento (metoclopramida, dexclorfeniramina), fueron analizados mediante el test de Chi-cuadrado. Las diferencias entre grupos respecto al número de pacientes que recibieron analgesia de rescate, y el número de pacientes que agotó la medicación contenida en el cassette de la PCA antes de finalizar las 24 horas del estudio, también se analizaron con el test de Chi-cuadrado.

Características de la población, duración de la cirugía y TAR

La comparación de las variables antropométricas (edad, peso y talla); la duración de la intervención y el tiempo de analgesia de rescate (TAR) entre los grupos ($n \geq 20$ por grupo) fue realizada mediante un análisis de varianza (ANOVA) de una sola vía, seguido del test de comparación a posteriori de Student's-Newman-Keuls. La comparación entre grupos de los datos de sexo y ASA, se realizó utilizando el test de Chi-cuadrado.

Requerimientos de isoflurano y fentanilo en el periodo intra-operatorio

Para los requerimientos de isoflurano durante el mantenimiento de la anestesia, la comparación entre grupos del estudio ($n \geq 20$ por grupo) se realizó mediante un ANOVA de una sola vía, seguido del test de Student's-Newman-Keuls.

En todos los casos se consideró como significativo un valor de $P < 0.05$.

IV. Resultados

IV. RESULTADOS

En el presente proyecto, hemos estudiado 101 pacientes programadas para ser intervenidas de histerectomía abdominal bajo anestesia general, distribuidas de forma aleatoria en cinco grupos de estudio. Para el análisis de los resultados hemos dividido el estudio en tres intervalos: el preoperatorio, que comprende desde la visita preoperatoria de anestesia realizada la noche previa a la cirugía, hasta la llegada del paciente al quirófano. El periodo intraoperatorio, que corresponde al tiempo que transcurre desde la inducción anestésica hasta el cierre de la piel, la extubación y la salida de la paciente del quirófano. El periodo postoperatorio, dividido en postoperatorio inmediato en la Sala de Reanimación postanestésica y el postoperatorio tardío, hasta las 24 horas después de la intervención (Figura 29).

1. PREOPERATORIO

Las características demográficas (edad, peso, talla) y el estado físico (ASA) de la población estudiada fueron recogidas en la sala de hospitalización, una vez que la paciente aceptó participar en el estudio y fue considerada apta para el mismo. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla XXI. Cada grupo de estudio estuvo formado por unas 20 pacientes, cuya edad osciló entre los 35 y 60 años, con una media de 46.9 ± 1.5 ; un peso comprendido entre 50 y 90 kg, con un promedio de 67 ± 2.5 , y una talla comprendida entre 145 y 170 cm, con un promedio de 156 ± 1.3 . Los datos demográficos de edad, peso y talla en los cinco grupos del estudio, fueron comparados mediante un análisis de varianza, que no detectó diferencias estadísticamente significativas. Todas las pacientes incluidas en el estudio se encontraban en los grados I, II y III de la escala de valoración de estado físico según la American Society of Anaesthesiologists (ASA). Así 33 pacientes fueron clasificadas como ASA I, 38 como ASA II y 30 como ASA III. La

distribución de pacientes ASA I, II y III en los grupos fue similar en todos ellos, no mostrando diferencias significativas entre los grupos del estudio (test de Chi-cuadrado).

Tabla XXI

Características antropométricas y estado físico

| GRUPOS DE ESTUDIO | NÚMERO DE PACIENTES | EDAD (años) | PESO (kg) | TALLA (cm) | ASA I / II / III |
|-------------------------------|---------------------|-------------|------------|------------|------------------|
| Grupo 1 T:M (1:0) | 21 | 44.8 ± 0.8 | 66.7 ± 2.9 | 157 ± 0.9 | 7 / 7 / 7 |
| Grupo 2 T:M (0:1) | 21 | 46.9 ± 1.4 | 64.5 ± 2.8 | 156 ± 1.5 | 7 / 8 / 6 |
| Grupo 3 T:M (1:1) | 20 | 48.5 ± 1.5 | 68.7 ± 2.6 | 156 ± 1.6 | 6 / 8 / 6 |
| Grupo 4 T:M (1:0.3) | 19 | 46.9 ± 2.0 | 66.0 ± 1.7 | 157 ± 1.2 | 7 / 7 / 5 |
| Grupo 5 T:M (1:3) | 20 | 47.4 ± 1.8 | 69.2 ± 2.6 | 155 ± 1.4 | 6 / 8 / 6 |

Los resultados muestran la media ± EEM, así como el número de pacientes con un ASA determinado. Ninguno de los parámetros mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (ANOVA y test de Chi-cuadrado).

2. INTRAOPERATORIO

Ninguna paciente presentó problemas durante la intubación endotraqueal, siendo la dosis media de tiopental necesaria para la pérdida del reflejo palpebral de 265 ± 34 mg (grupo 1: 268 ± 33; grupo 2: 251 ± 29; grupo 3: 272 ± 37; grupo 4: 256 ± 32 mg; grupo 5: 275 ± 36), sin existir diferencias

estadísticamente significativas entre los cinco grupos, siendo comparados estos datos mediante un análisis de varianza.

Durante el periodo intraoperatorio no se registraron incidencias y en todos los grupos las pacientes mantuvieron las constantes vitales dentro de los límites de la normalidad. Los requerimientos de efedrina se utilizaron como indicador de la estabilidad hemodinámica intraoperatoria. El promedio de efedrina administrada fue de 2.5 ± 2.2 mg (grupo 1: 2.9 ± 2.7 ; grupo 2: 2.2 ± 2.0 ; grupo 3: 2.6 ± 2.1 ; grupo 4: 2.3 ± 1.9 mg; grupo 5: 2.5 ± 2.3), sin existir diferencias estadísticamente significativas entre los cinco grupos del estudio, aplicando un análisis de varianza.

Durante el proceso anestésico quirúrgico, considerado como el tiempo comprendido entre la incisión quirúrgica y el final de la cirugía (cierre de la piel), se evaluaron los requerimientos de isoflurano y fentanilo. En la tabla XXII se muestran los valores de la concentración media espirada de isoflurano en cada grupo de estudio, es decir los valores medios obtenidos durante el transcurso de la intervención quirúrgica. Los resultados muestran que el consumo de isoflurano (% CMET = concentración media espirada total) tuvo una media de 0.47 ± 0.06 .

También en la tabla XXII quedan registrados los requerimientos de fentanilo intraoperatorio, administrado desde el fin de la inducción hasta el inicio del cierre del peritoneo. El consumo medio por paciente fue de 229 ± 21 μ g/hora. Los requerimientos de isoflurano y fentanilo, así como la duración de la intervención en los cinco grupos del estudio, fueron comparados mediante un análisis de varianza, que no mostró diferencias estadísticamente significativas.

Tabla XXII

Requerimientos de isoflurano (% CMET = concentración media expirada total) y de fentanilo (μg / hora). Duración de la cirugía.

| GRUPOS DE ESTUDIO | ISOFLURANO (% CMET) | FENTANILO (μg / hora) | DURACION CIRUGIA (min) |
|--------------------------------|----------------------------|--|-------------------------------|
| Grupo 1 T:M (1:0) | 0.46 \pm 0.04 | 228 \pm 20 | 107 \pm 6 |
| Grupo 2 T:M (0:1) | 0.46 \pm 0.04 | 223 \pm 35 | 97 \pm 7 |
| Grupo 3 T:M (1:1) | 0.48 \pm 0.05 | 235 \pm 19 | 103 \pm 6 |
| Grupo 4 T:M (1:0.3) | 0.47 \pm 0.09 | 225 \pm 22 | 103 \pm 6 |
| Grupo 5 T:M (1:3) | 0.48 \pm 0.07 | 234 \pm 14 | 111 \pm 7 |

Los resultados muestran la media \pm EEM. Ninguno de los parámetros mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (ANOVA).

Todas las pacientes pudieron ser extubadas en quirófano, una vez comprobados los siguientes criterios: recuperación de la conciencia, volumen minuto y frecuencia respiratoria adecuados, relación T1-T4 superior al 25 % en el "tren de cuatro". A continuación las pacientes pasaron a la Sala de Reanimación.

3. POSTOPERATORIO

El periodo postoperatorio se inicia a la llegada del paciente a la Sala de Reanimación y en el presente estudio, termina a las 24 horas después de iniciada la analgesia mediante bomba de PCA endovenosa. A su llegada a esta sala a todas las pacientes se les administrando oxígeno al 35 % con un

flujo de 6 litros/minuto, mediante una mascarilla facial, y a continuación se monitorizó el ECG, la PA, la FC y la saturación de O₂ por pulsioximetría.

Los resultados se han analizado comparando las distintas variables en los cinco grupos de tratamiento analgésico (N ≈ 20 por grupo).

3.1 . TIEMPO DE ANALGESIA DE RESCATE (TAR)

El TAR es el tiempo transcurrido entre la extubación y el momento de solicitud de analgesia por parte de la paciente en la Sala de Reanimación. Proporciona información sobre la analgesia residual tras la anestesia general. Los tiempos de TAR oscilaron entre los 44.2 y los 54.3 minutos (grupo 1: 54.3 ± 8.6; grupo 2: 44.2 ± 7.2; grupo 3: 50.3 ± 6.8; grupo 4: 52.4 ± 6.0 mg; grupo 5: 45.3 ± 5.9). Estos resultados indican que la anestesia balanceada utilizada proporcionó un promedio de 49.3 ± 6.9 minutos de analgesia efectiva. Los tiempos de los cinco grupos del estudio fueron comparados mediante un análisis de varianza, que no detectó diferencias estadísticamente significativas.

3.2. INTENSIDAD DEL DOLOR

La intensidad del dolor se evaluó en el momento del TAR mediante una escala visual analógica (EVA) de 10 cm sin divisiones (Figura 9), en los siguientes tiempos: 15 min, 1, 2, 4, 8, 12, 20 y 24 horas. En la figura 30 se muestra el valor promedio de la intensidad del dolor en función del tiempo, en cada uno de los cinco grupos de tratamiento; los valores numéricos están registrados en la tabla XXIII. La intensidad del dolor en el TAR (tiempo 0) osciló de 7.2 a 8. El ANOVA de una sola vía no mostró diferencias significativas entre los grupos de tratamiento con respecto al EVA, en cada uno de los momentos de evaluación.

Tabla XXIII

Intensidad del dolor (EVA) en función del tiempo en cada grupo del estudio.

| TIEMPO | Grupo 1 T:M (1:0) | Grupo 2 T:M (0:1) | Grupo 3 T:M (1:1) | Grupo 4 T:M (1:0.3) | Grupo 5 T:M (1:3) |
|-------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| TAR | 8.0 (0.9) | 7.8 (0.8) | 7.3 (0.7) | 7.2 (0.8) | 8.0 (0.8) |
| 15 minutos | 5.3 (0.5) | 5.5 (0.6) | 4.6 (0.5) | 4.5 (0.5) | 5.8 (0.6) |
| 1 hora | 4.3 (0.4) | 4.3 (0.5) | 3.7 (0.3) | 3.6 (0.5) | 4.6 (0.4) |
| 2 horas | 3.7 (0.4) | 3.3 (0.3) | 2.8 (0.3) | 2.9 (0.4) | 3.7 (0.4) |
| 4 horas | 3.0 (0.4) | 2.3 (0.4) | 2.9 (0.4) | 2.4 (0.4) | 3.3 (0.4) |
| 8 horas | 2.3 (0.4) | 2.2 (0.4) | 2.5 (0.3) | 2.0 (0.4) | 2.3 (0.4) |
| 12 horas | 1.8 (0.5) | 1.3 (0.5) | 1.6 (0.3) | 1.6 (0.4) | 1.8 (0.3) |
| 20 horas | 1.4 (0.2) | 1.2 (0.5) | 1.6 (1.4) | 1.4 (0.4) | 1.9 (0.3) |
| 24 horas | 1.2 (0.2) | 0.9 (0.3) | 1.6 (0.3) | 1.2 (0.3) | 1.6 (0.1) |

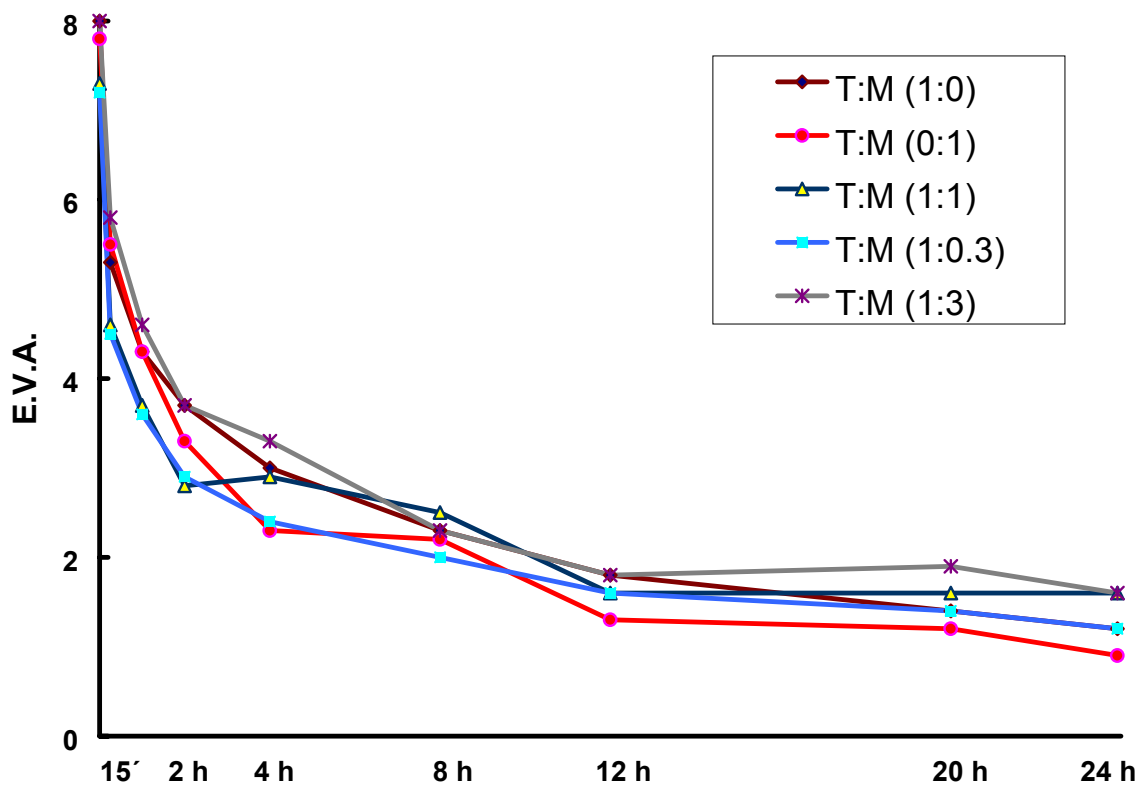
Los resultados muestran la media \pm EEM. Los valores de EVA para cada uno de los momentos de evaluación no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (ANOVA).

La figura 30 muestra que la disminución en la intensidad del dolor a lo largo del tiempo fue exponencial, con una constante (k) que no mostró diferencias significativas entre los grupos, oscilando los valores de k entre -0.39 y -0.68^{235} . Aunque el dolor al inicio del tratamiento era intenso (EVA > 7.2) este disminuyó por el efecto del bolo inicial. Durante las dos primeras horas del postoperatorio la intensidad del dolor fue moderada (valores de EVA > 3.6), disminuyendo en más de la mitad con respecto a los valores iniciales (TAR). Todos los grupos mostraron una rápida disminución en la intensidad del dolor durante las dos primeras horas del estudio, y una lenta disminución posteriormente. Debido a que las curvas presentan dos

pendientes se comparo la evolución de la intensidad del dolor entre los grupos en cada segmento²³⁵ (de 0-2 horas y de 4-24 horas). No se observaron diferencias significativas entre los grupos para cada una de las pendientes de la curva, siendo los valores medios de las pendientes 0.40 y 0.07, para el primer y el segundo segmento respectivamente. La similitud en las pendientes de las líneas que representan cada uno de los diferentes tratamientos demuestra que cada uno de ellos indujo un alivio del dolor similar a lo largo de la duración del estudio.

Figura 30

Intensidad del dolor (EVA = 0 a 10) en función del tiempo, en cada grupo



En la figura no se han incluido los EEM para facilitar la representación de las curvas.

La homogeneidad en los valores de EVA en todos los momentos de valoración del dolor a lo largo del estudio apoya la hipótesis de que todos los

tratamientos producen el mismo nivel de efecto. Es decir un alivio del dolor que resulta en todos los casos en una EVA < 3. Es por ello que las diferencias en las dosis utilizadas de cada fármaco, individualmente o en combinación, pueden ser utilizadas como variable principal para establecer si existe interacción entre los fármacos del estudio.

3.3. ALIVIO DEL DOLOR UTILIZANDO LOS DISTINTOS TRATAMIENTOS

El efecto analgésico de los tratamientos en cada uno de los momentos de evaluación se realizó en función de la ecuación:

$$(EVA_{TAR} - EVA_{Tx} / EVA_{TAR}) \times 100 = \% \text{ de alivio del dolor}$$

- EVA_{TAR}: intensidad del dolor antes de iniciar el tratamiento
- EVA_{Tx}: intensidad del dolor en cada uno de los momentos de evaluación

Este valor permite comparar los diferentes grupos respecto al alivio del dolor.

En la Tabla XXIV se muestran los porcentajes de alivio del dolor en cada tiempo de evaluación, para todos los grupos del estudio. El efecto de la dosis de carga mostró que el porcentaje de alivio del dolor quince minutos después de la misma fue del 32.7 % demostrando que independientemente del tratamiento administrado esta dosis produjo un efecto similar en todos los grupos (ANOVA). En cada uno de los momentos de evaluación todos los tratamientos obtuvieron porcentajes similares de alivio del dolor (ANOVA). La figura 31 muestra que el porcentaje de alivio se incrementa con el tiempo. En la figura 32 se observa que a partir de la segunda hora de iniciado el tratamiento el alivio del dolor es superior al 50 %, manteniéndose así hasta el final del estudio (figura 31).

Tabla XXIV

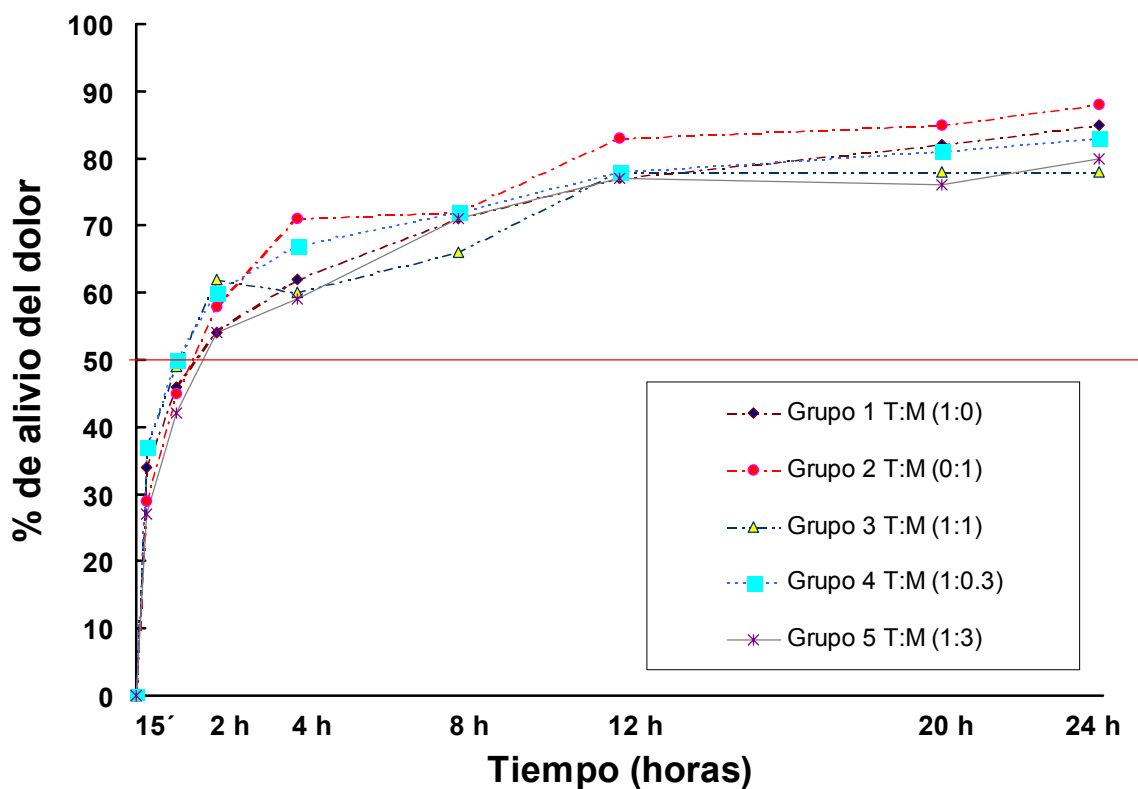
Porcentaje de alivio del dolor en función del tiempo en los grupos del estudio.

| TIEMPO | Grupo 1 T:M (1:0) | Grupo 2 T:M (0:1) | Grupo 3 T:M (1:1) | Grupo 4 T:M (1:0.3) | Grupo 5 T:M (1:3) |
|-------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| 15 minutos | 34 (4.6) | 29 (4.2) | 37 (4.0) | 37 (4.2) | 27 (3.9) |
| 1 hora | 46 (4.7) | 45 (5.2) | 49 (4.6) | 50 (5.7) | 42 (4.5) |
| 2 horas | 54 (4.7) | 58 (4.3) | 62 (4.6) | 60 (5.2) | 54 (4.5) |
| 4 horas | 62 (5.5) | 71 (4.6) | 60 (4.6) | 67 (5.2) | 59 (5.0) |
| 8 horas | 71 (4.7) | 72 (4.8) | 66 (3.6) | 72 (4.5) | 71 (5.3) |
| 12 horas | 77 (4.8) | 83 (4.2) | 78 (4.2) | 78 (4.9) | 77 (3.6) |
| 20 horas | 82 (3.2) | 85 (6.6) | 78 (4.8) | 81 (5.1) | 76 (5.2) |
| 24 horas | 85 (3.2) | 88 (4.5) | 78 (4.3) | 83 (5.3) | 80 (3.7) |

Los resultados se expresan como media y entre paréntesis el EEM. Los porcentajes de alivio del dolor para cada uno de los momentos de evaluación no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (ANOVA).

Figura 31

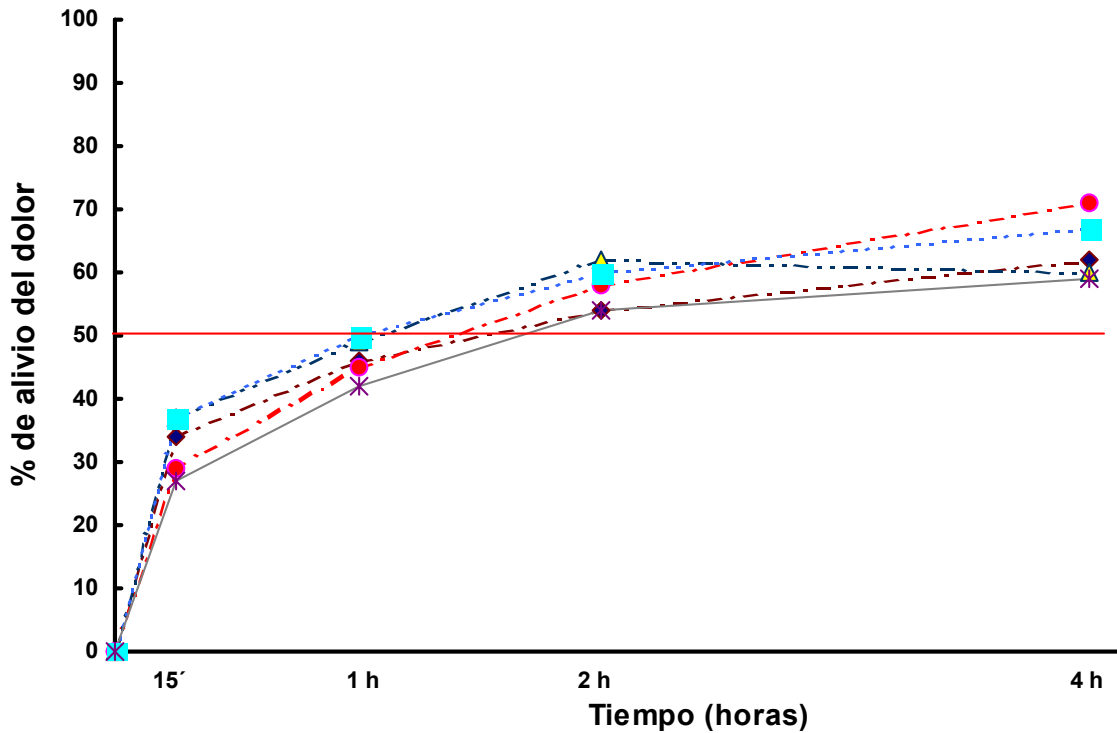
Representación del porcentaje de alivio del dolor en el tiempo, en cada uno de los grupos del estudio.



La línea horizontal muestra el 50 % de alivio con respecto al valor basal en el TAR.

Figura 32

Representación del porcentaje de alivio del dolor durante las primeras cuatro horas del estudio.



La línea horizontal muestra el 50 % de alivio con respecto al valor basal en el TAR.

3.4. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

La eficacia de los tratamientos se expresa en el presente trabajo como la proporción de pacientes en cada grupo que experimentaron un alivio del dolor $\geq 50\%$, con respecto al EVA basal (TAR). La figura 33 muestra que en todos los grupos la eficacia analgésica fue similar sin que se observaran diferencias significativas entre grupos (test de Chi-cuadrado). A los 15 minutos después de la dosis de carga, entre un 23 y un 35 % de las pacientes refirieron un alivio del dolor $\geq 50\%$; a partir de la primera hora la eficacia analgésica se situó en torno al 50 % en todos los grupos y a las 2 horas este porcentaje se incrementó al 55 – 75 % de las pacientes. A partir

de la octava hora y hasta el final del estudio (24 horas), más del 80 % de las pacientes en cada grupo experimentaron un alivio del dolor ≥ 50 % con respecto al valor basal (Tabla XXV).

Tabla XXV

Eficacia analgésica de los tratamientos en función del tiempo.

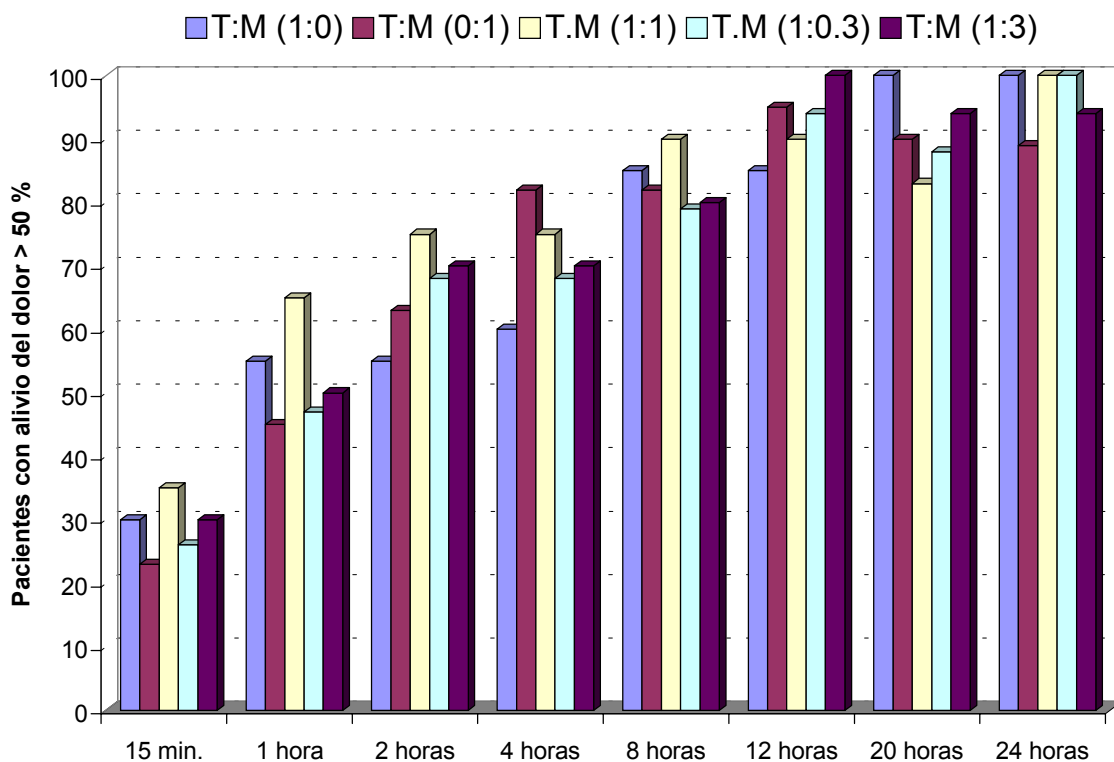
| TIEMPO | Grupo 1 T:M (1:0) | Grupo 2 T:M (0:1) | Grupo 3 T:M (1:1) | Grupo 4 T:M (1:0.3) | Grupo 5 T:M (1:3) |
|-------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| 15 minutos | 30 % (6 / 20) | 23 % (5 / 22) | 35 % (7 / 20) | 26 % (5 / 19) | 30 % (6 / 20) |
| 1 hora | 55 % (11 / 20) | 45 % (10 / 22) | 65 % (13 / 20) | 47 % (9 / 19) | 50 % (10 / 20) |
| 2 horas | 55 % (11 / 20) | 63 % (14 / 22) | 75 % (15 / 20) | 68 % (12 / 19) | 70 % (13 / 20) |
| 4 horas | 60 % (12 / 20) | 82 % (18 / 22) | 75 % (15 / 20) | 68 % (13 / 19) | 70 % (14 / 20) |
| 8 horas | 85 % (17 / 20) | 82 % (18 / 22) | 90 % (18 / 20) | 79 % (15 / 19) | 80 % (16 / 20) |
| 12 horas | 85 % (17 / 20) | 95 % (21 / 22) | 90 % (18 / 20) | 94 % (18 / 19) | 100 % (20 / 20) |
| 20 horas | 100 % (18 / 18) | 90 % (18 / 20) | 83 % (15 / 18) | 88 % (14 / 16) | 94 % (17 / 18) |
| 24 horas | 100 % (17 / 17) | 89 % (17 / 19) | 100 % (18 / 18) | 100 % (16 / 16) | 94 % (16 / 17) |

Los resultados muestran el porcentaje de pacientes con un alivio del dolor ≥ 50 %. Entre paréntesis se indica el número de pacientes sobre el total del grupo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (test de Chi-cuadrado).

Un total de 14 pacientes fueron excluidas del estudio en las valoraciones de las 20 y 24 horas. Los motivos fueron: por petición de la paciente al tener escaso dolor y considerar una molestia la vía de acceso venoso (10 casos), por necesitar analgesia de rescate al haber agotado la medicación contenida en la bomba de PCA (3 casos), y por un inadecuado funcionamiento de la bomba de PCA (1 caso). No hubo diferencias significativas en la incidencia de pacientes excluidas entre los grupos del estudio (test de Chi-cuadrado).

Figura 33

Eficacia analgésica de los tratamientos en función del tiempo.



Las columnas muestran la proporción de pacientes en cada grupo que experimentaron un alivio del dolor $\geq 50\%$, con respecto al EVA basal (TAR). No hubo diferencias significativas entre los grupos en cualquiera de los momentos de evaluación.

3.5. DOSIS UTILIZADAS DE LOS DISTINTOS TRATAMIENTOS PARA OBTENER EL EFECTO ANALGESICO

En la Tabla XXVI se muestran las dosis utilizadas y acumuladas de tramadol y metamizol en cada uno de los momentos de evaluación para los distintos grupos de tratamiento. El cálculo de las dosis acumuladas se realizó en base al volumen consumido de los cassettes de PCA, multiplicando el volumen administrado por la concentración de cada fármaco en la mezcla (Tabla XV).

Tabla XXVI

Dosis medias acumuladas (mg) en cada tiempo de evaluación.

| TIEMPO | Grupo 1 T:M (1:0) | Grupo 2 T:M (0:1) | Grupo 3 T:M (1:1) | Grupo 4 T:M (1:0.3) | Grupo 5 T:M (1:3) |
|-----------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| 1 hora | 133 | 1737 | 62 :744 | 107 : 429 | 35 : 1257 |
| 2 horas | 172 | 2400 | 77 : 924 | 138 : 552 | 49 : 1746 |
| 4 horas | 245 | 3246 | 100 : 1194 | 177 : 708 | 67 : 2421 |
| 8 horas | 308 | 4056 | 118 : 1416 | 221 : 882 | 81 : 2916 |
| 12 horas | 366 | 4752 | 132 : 1585 | 247 : 987 | 91 : 3263 |
| 20 horas | 402 | 5103 | 151 : 1813 | 273 : 1092 | 101 : 3650 |
| 24 horas | 435 | 5349 | 164 : 1962 | 304 : 1215 | 114 : 4110 |

Los EEM no se incluyen para simplificar la tabla.

Las dosis de tramadol (grupo 1) y metamizol (grupo 2) necesarias para obtener el mismo efecto analgésico (figura 31) se muestran en la tabla XXVI. La relación de equipotencia entre los grupos 1 y 2, es decir aquellos que reciben solo uno de los dos fármacos, se mantiene estable a lo largo de las 24 horas del estudio, siendo de 1:13,06 (T:M) en la 1ª hora; 1:13,95 en la 2ª hora; 1:13,25 en la 4ª hora; 1:13,17 en la 8ª hora; 1:12,98 en la 12ª hora; 1:12,69 en la 20ª hora y 1:12,30 en la 24ª hora.

En función de las dosis acumuladas se calculó el número de miligramos administrados por hora para cada intervalo de evaluación (Tabla XXVII). Para realizar este cálculo se dividen las dosis consumidas en el intervalo entre el número de horas del mismo. Los datos muestran una disminución exponencial de las dosis administradas a lo largo del tiempo (k entre -0.074 y -0.13), a excepción de los intervalos 9^a-12^a horas y 13^a-20^a horas, en los cuales las dosis consumidas fueron menores, probablemente por que estos intervalos coincidieron en la mayoría de pacientes con el periodo de descanso nocturno. No existieron diferencias entre los grupos del estudio con las respecto a las dosis administradas por hora en cada uno de los grupos del estudio.

Tabla XXVII

Dosis (mg) administradas por hora para cada uno de los intervalos de evaluación

| TIEMPO | Grupo 1 T:M (1:0) | Grupo 2 T:M (0:1) | Grupo 3 T:M (1:1) | Grupo 4 T:M (1:0.3) | Grupo 5 T:M (1:3) |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| 1^a hora | 133 | 1737 | 62 : 744 | 107 : 429 | 35 : 1257 |
| 2^a hora | 39 | 663 | 15 : 180 | 31 : 123 | 14 : 489 |
| 3^a - 4^a horas | 36 | 423 | 11 : 136 | 19 : 78 | 9 : 337 |
| 5^a - 8^a horas | 16 | 202 | 4,5 : 54 | 11 : 43 | 3,5 : 124 |
| 9^a - 12^a horas | 14 | 174 | 3,5 : 42 | 6,5 : 26 | 2,5 : 87 |
| 13^a - 20^a horas | 4 | 44 | 2,4 : 28 | 3,2 : 13 | 1,2 : 48 |
| 21^a - 24^a horas | 8 | 61 | 3,2 : 38 | 7,8 : 31 | 3,2 : 115 |

Los resultados se obtienen dividiendo el consumo de los fármacos en el intervalo, entre el número de horas en el mismo.

La progresiva disminución en la intensidad del dolor (EVA) y la disminución de las dosis administradas mediante PCA a lo largo del tiempo demuestra que el dolor tras histerectomía abdominal disminuye espontáneamente durante las primeras 24 horas, sino hubiese ocurrido así el consumo de analgésicos se habría mantenido constante para mantener la intensidad del dolor (EVA) en unos niveles aceptables para las pacientes (EVA < 3). Con el objetivo de apoyar esta afirmación dividimos el consumo de analgésicos (por hora) entre el valor de la disminución del dolor (EVA basal menos EVA al final del intervalo). La relación resultante indica el número de miligramos necesarios por hora para disminuir en 1 la intensidad del dolor (para una escala de EVA de 0 a 10). Los resultados muestran también una disminución en el tiempo durante las primeras 20 horas del estudio (Tabla XXVIII).

Tabla XXVIII

Dosis necesaria (en miligramos / hora) para disminuir la intensidad del dolor en 1 (EVA) para cada uno de los intervalos de evaluación

| TIEMPO | Grupo 1 T:M (1:0) | Grupo 2 T:M (0:1) | Grupo 3 T:M (1:1) | Grupo 4 T:M (1:0.3) | Grupo 5 T:M (1:3) |
|------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| 1ª hora | 36 | 496 | 17,2 : 206 | 39,6 : 158 | 10,3 : 370 |
| 2ª hora | 9,1 | 147 | 3,3 : 40 | 8,6 : 34,2 | 3,2 : 115 |
| 3ª - 4ª horas | 7,3 | 77 | 2,5 : 30,5 | 4,1 : 16,2 | 2,0 : 71,2 |
| 5ª - 8ª horas | 2,7 | 36 | 1 : 11,5 | 2,1 : 8,5 | 0,6 : 21,7 |
| 9ª - 12ª horas | 2,3 | 27 | 0,6 : 7,5 | 1,2 : 4,7 | 0,4 : 14,2 |
| 13ª - 20ª horas | 0,7 | 7 | 0,4 : 5 | 0,6 : 2,2 | 0,2 : 7,5 |
| 21ª - 24ª horas | 1,2 | 9 | 0,5 : 6,5 | 1,3 : 5,2 | 0,5 : 18 |

Los resultados se obtienen dividiendo el consumo de analgésicos en cada intervalo entre el número de horas del intervalo, y posteriormente entre la diferencia resultante del EVA basal menos el EVA al final del intervalo.

4. ANALISIS DE LA INTERACCION Y ELABORACION DE ISOBOLOS

Los resultados muestran que todos los grupos de tratamiento con PCA fueron igualmente eficaces para producir analgesia (porcentaje de alivio del dolor). Este hecho nos permitió evaluar la presencia de una interacción entre los dos fármacos utilizando los siguientes datos experimentales:

- Dosis medias consumidas (acumuladas) en cada momento de evaluación (tabla XXVI).
- Porcentaje de alivio del dolor (grado de respuesta) en cada momento de evaluación (tabla XXIV).
- Eficacia de los tratamientos: proporción de pacientes en cada grupo que experimentaron un alivio del dolor ≥ 50 % en cada momento de evaluación (tabla XXV).

4.1. INDICES DE INTERACCION E ISOBOLOGRAMAS BIDIMENSIONALES

Según se describe en métodos los índices de interacción se obtuvieron a partir de las dosis utilizadas en cada grupo y para cada momento de evaluación, aplicando la siguiente relación:

$$\text{TRM}_{\text{en combinación}} / \text{TRM}_{\text{sólo}} + \text{MTZ}_{\text{en combinación}} / \text{MTZ}_{\text{sólo}} = \text{I.I.}$$

Para poder demostrar que estos datos fueron estadísticamente significativos, se compararon las dosis experimentales u observadas, con las dosis teóricas o esperadas en el caso de que las combinaciones fuesen aditivas. Para realizar esta comparación se realizó un test “ τ de Student”, el cual mostró que cuando el tramadol y el metamizol se combinaron en una relación de dosis fija 1:1 (grupo 3) la interacción fue sinérgica en los momentos de evaluación: 4 h, 8 h, 12 h, 20 h y 24 h, oscilando los índices de

interacción entre 0.79 y 0.71. Ninguna de las otras dos combinaciones (Grupo 4: 1:0.3 y Grupo 5: 1:3) mostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la aditividad (tabla XXIX).

Tabla XXIX

Tipo de interacción de las diferentes combinaciones de tramadol (T) y metamizol (M), y valores de los índices de interacción (entre paréntesis) para los diferentes momentos de evaluación.

| TIEMPO | Grupo 3 T:M (1:1) | Grupo 4 T:M (1:0.3) | Grupo 5 T:M (1:3) |
|----------|----------------------|------------------------|----------------------|
| 1 hora | Aditividad (0.89) | Aditividad (0.95) | Aditividad (0.99) |
| 2 horas | Aditividad (0.86) | Aditividad (1.03) | Aditividad (0.97) |
| 4 horas | Sinergia (0.79)* | Aditividad (0.94) | Aditividad (0.92) |
| 8 horas | Sinergia (0.74)* | Aditividad (0.93) | Aditividad (0.97) |
| 12 horas | Sinergia (0.71)** | Aditividad (0.88) | Aditividad (0.93) |
| 20 horas | Sinergia (0.73)** | Aditividad (0.89) | Aditividad (0.97) |
| 24 horas | Sinergia (0.73)** | Aditividad (0.93) | Aditividad (0.93) |

*La sinergia aparece cuando el índice de interacción es significativamente inferior a 1. La comparación se realiza aplicando un test “ t de Student”. * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$.*

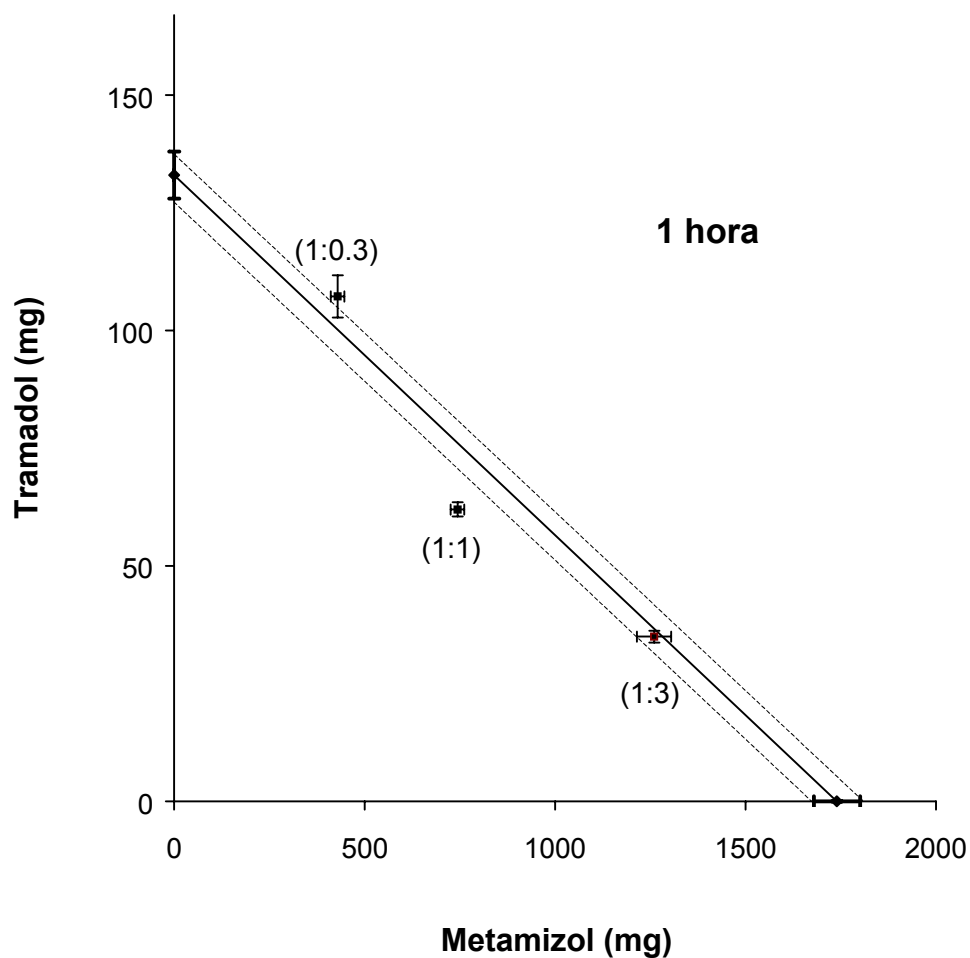
La representación mediante isobolos de estos datos se llevó a cabo mostrando las dosis administradas de tramadol y metamizol en los diferentes grupos, en cada momento de evaluación, considerando que en cada uno de ellos el nivel de analgesia (efecto) obtenido fue el mismo.

En las figuras 34 a 40 se representan los isobolos de la interacción tramadol-metamizol en las horas de evaluación: 1, 2, 4, 8, 12, 20 y 24. En los ejes se representan las dosis medias administradas de tramadol (Grupo 1) y de metamizol (Grupo 2) con su correspondiente errores estándar (EEM). La línea diagonal (isobolo) que conecta las dosis isoeffectivas de ambos fármacos representa la línea de aditividad o de no interacción. Las dosis de cada una de las tres combinaciones de ambos fármacos (Grupos 3, 4 y 5) que producen el mismo efecto analgésico se representan también con su correspondiente EEM. Por lo general se considera que si los EEM de los puntos de las combinaciones no se superponen con los del isobolo, el resultado es estadísticamente significativo.

En la figura 34 se muestra el isobolograma obtenido a partir de las dosis consumidas en los diferentes grupos del estudio durante la primera hora del tratamiento. La proporción 1:1 muestra una interacción sinérgica, mientras que las proporciones 1:0.3 y 1:3 son aditivas.

Figura 34

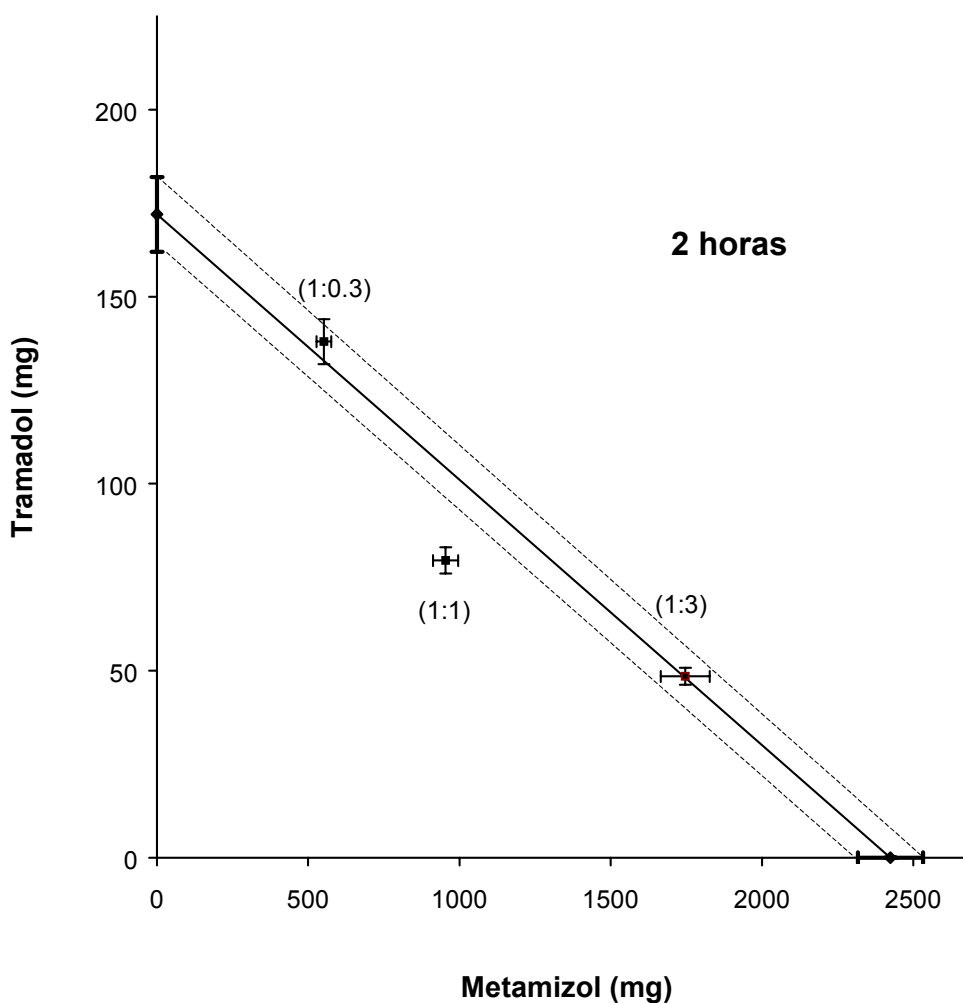
Representación isoblográfica bidimensional de las diferentes combinaciones de tramadol y metamizol, a partir de las dosis administradas en la 1ª hora.



En la figura 35 se muestra el isoblograma obtenido a partir de las dosis consumidas en las dos primeras horas de tratamiento, también aparece un efecto sinérgico para la proporción 1:1 de tramadol-metamizol y aditivo para las otras dos combinaciones.

Figura 35

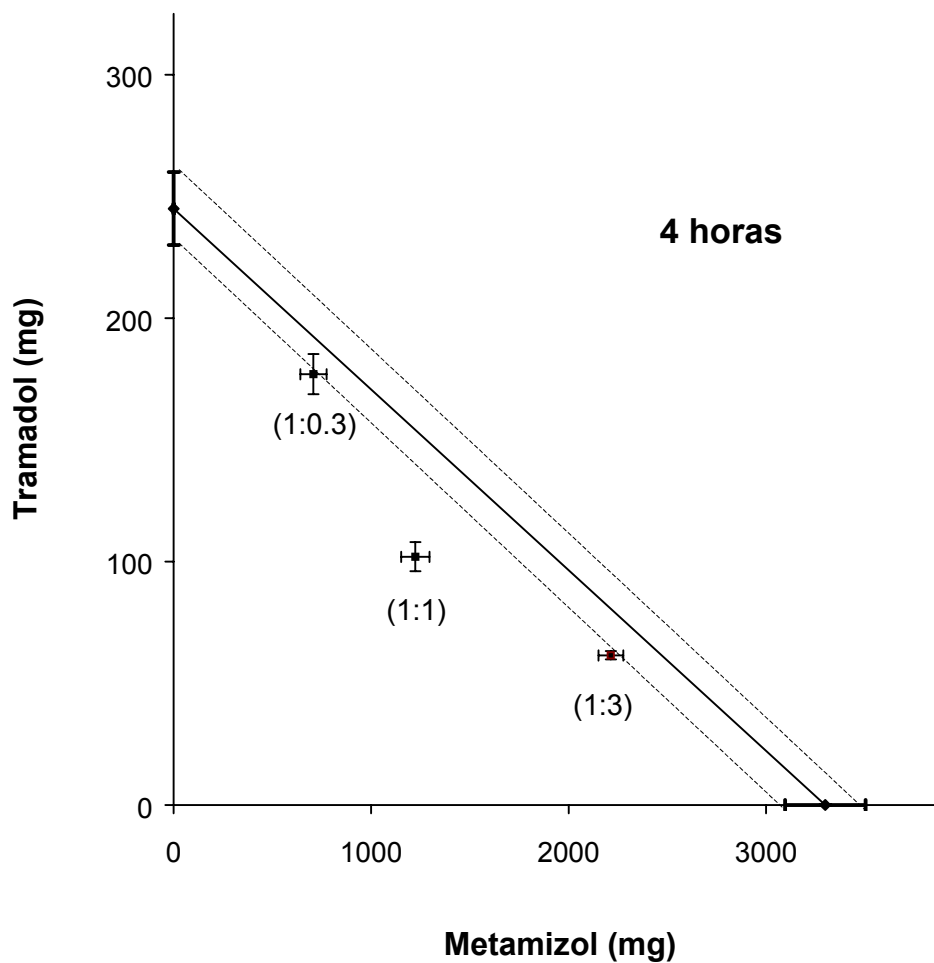
Representación isoblográfica bidimensional de las diferentes combinaciones de tramadol y metamizol, a partir de las dosis administradas durante las dos primeras horas de tratamiento.



En la figura 36 se muestra el isoblograma obtenido a partir de las dosis consumidas en las cuatro primeras horas de tratamiento. Las proporciones 1:1 y 1:3 muestran un efecto sinérgico, la proporción 1:0.3 muestra un efecto aditivo.

Figura 36

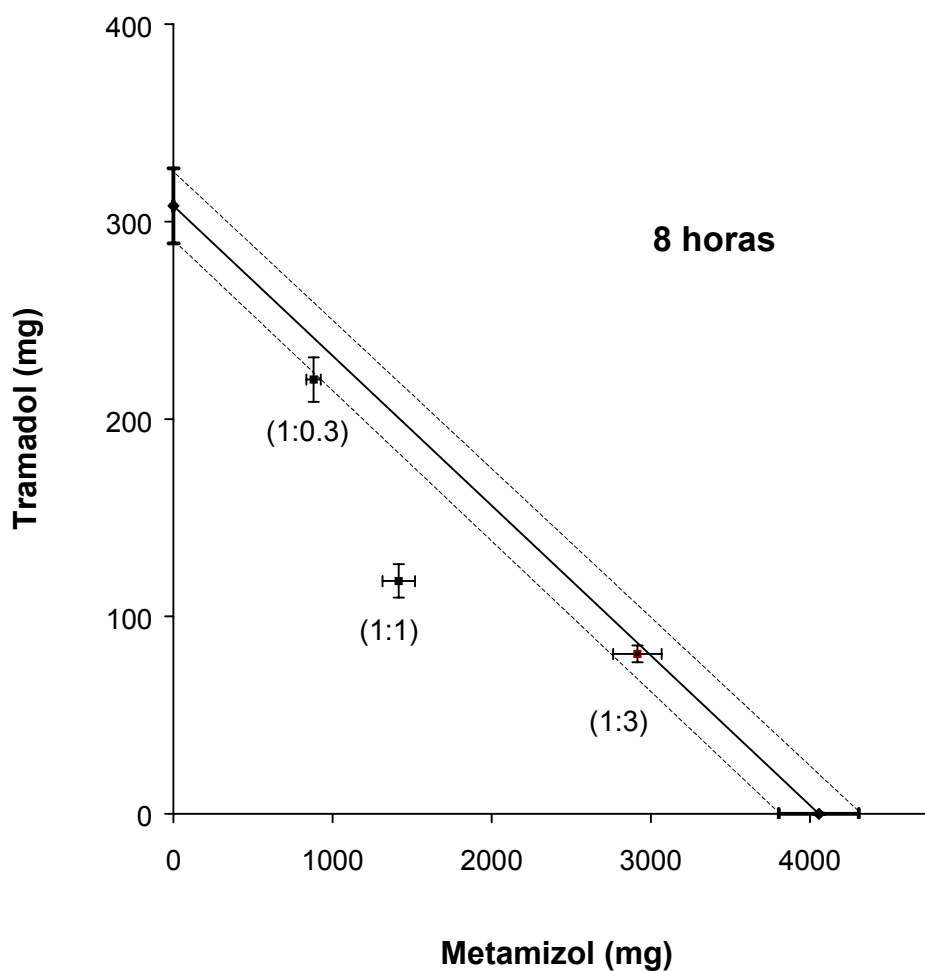
Representación isoblográfica bidimensional de las diferentes combinaciones de tramadol y metamizol, a partir de las dosis administradas durante las primeras cuatro horas del tratamiento.



La figura 37 muestra el isoblograma obtenido a partir de las dosis consumidas en las ocho primeras horas de tratamiento. La proporción 1:1 muestra un efecto sinérgico, las proporciones 1:0.3 y 1:3 son aditivas.

Figura 37

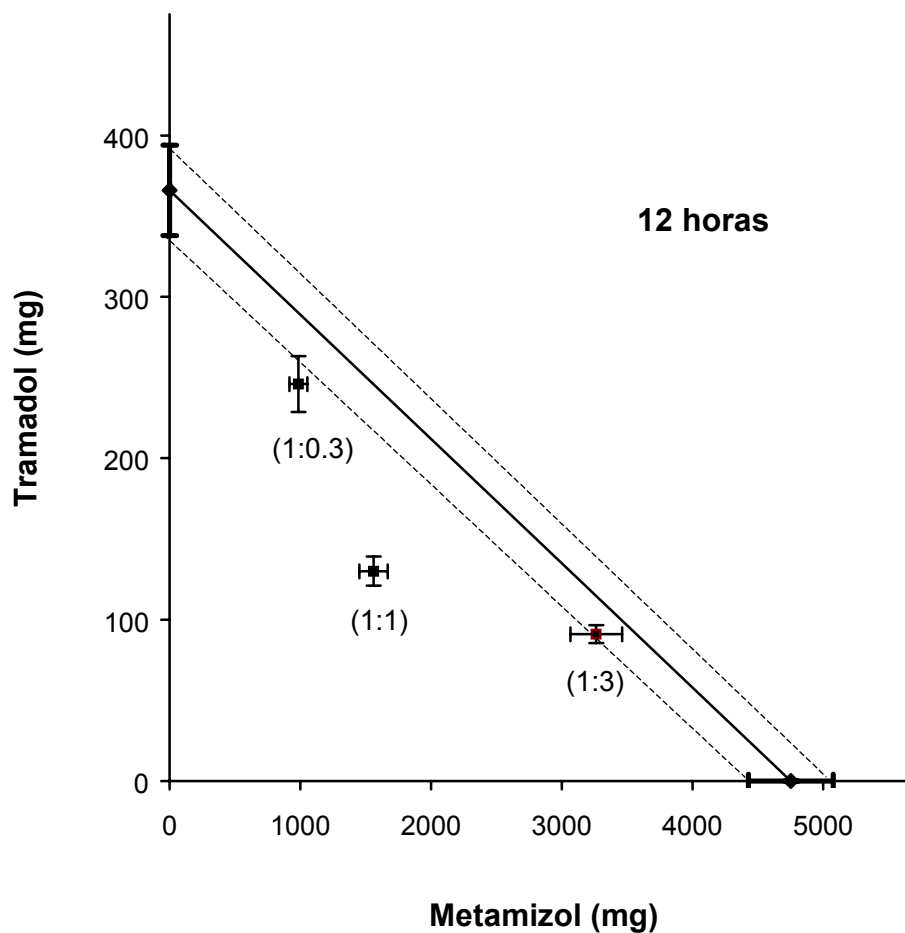
Representación isoblográfica bidimensional de las diferentes combinaciones de tramadol y metamizol, a partir de las dosis administradas durante las primeras ocho horas del tratamiento.



La figura 38 muestra el isoblograma obtenido a partir de las dosis consumidas durante las primeras doce horas de tratamiento. La proporción 1:1 muestra un efecto sinérgico, mientras que las proporciones 1:3 y 1:0.3 son aditivas, ya que sus errores estándar se superponen con el error estándar de la línea de teórica aditividad (isobolo).

Figura 38

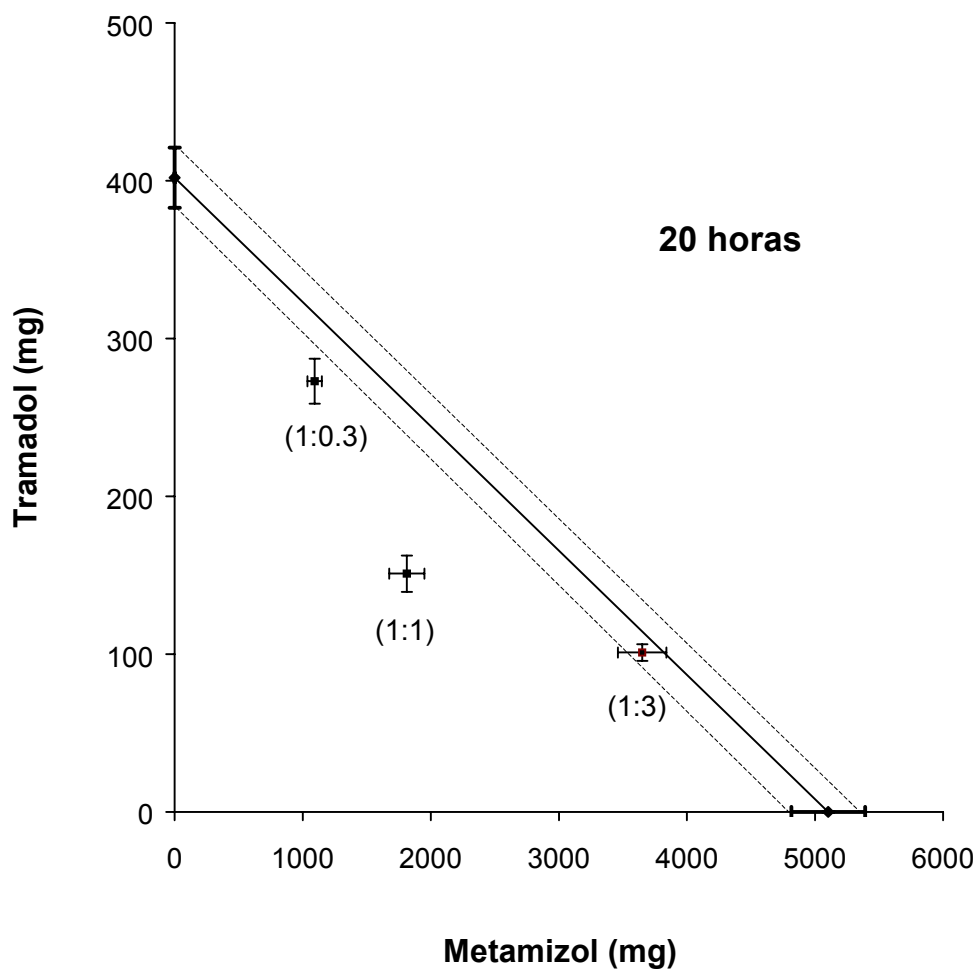
Representación isoblográfica bidimensional de las diferentes combinaciones de tramadol y metamizol, a partir de las dosis administradas durante las primeras doce horas del tratamiento



La figura 39 muestra el isoblograma obtenido a partir de las dosis consumidas durante las primeras veinte horas de tratamiento. En este momento del estudio tanto la proporción 1:1, como la proporción 1:0.3 muestran un efecto sinérgico, mientras que la proporción 1:3 es aditiva.

Figura 39

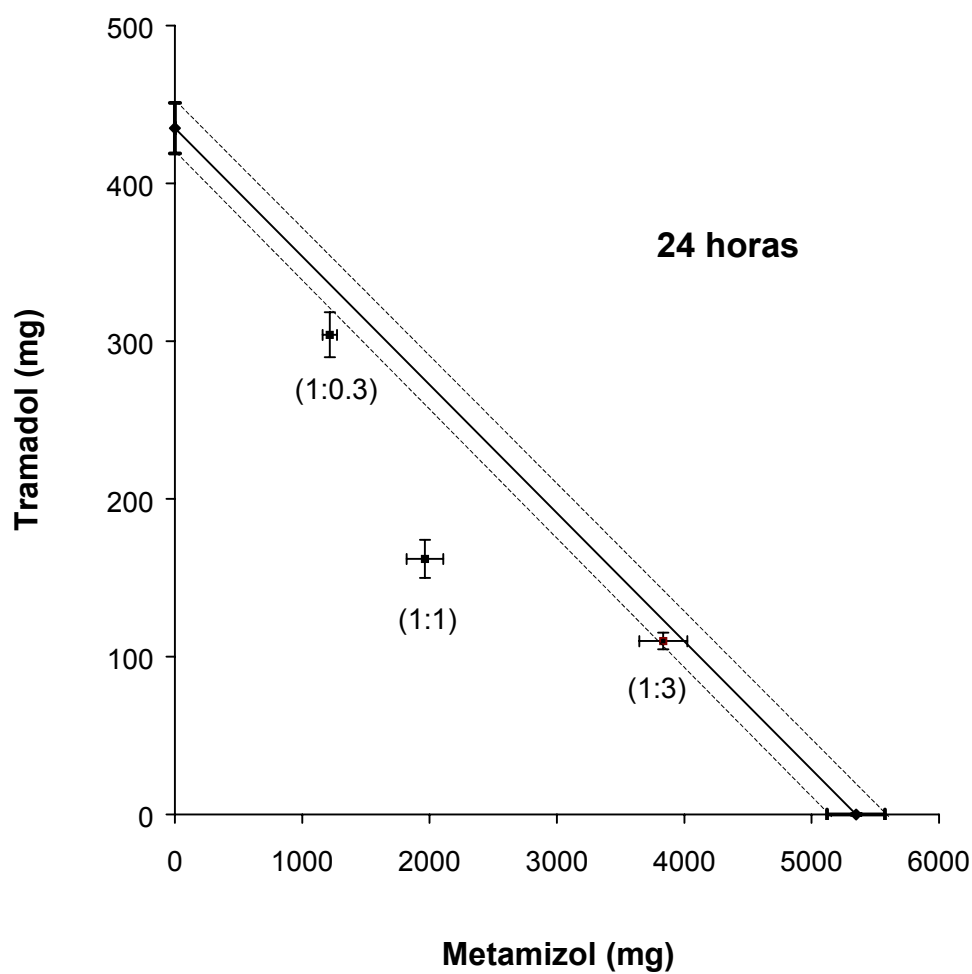
Representación isoblográfica bidimensional de las diferentes combinaciones de tramadol y metamizol, a partir de las dosis administradas durante las primeras veinte horas del tratamiento



La figura 40 muestra el isoblograma obtenido a partir de las dosis consumidas durante las veinticuatro horas del tratamiento. Como a las veinte horas tanto la proporción 1:1 como la proporción 1:0.3 muestran un efecto sinérgico, siendo aditiva la proporción 1:3.

Figura 40

Representación isoblográfica bidimensional de las diferentes combinaciones de tramadol y metamizol, a partir de las dosis administradas durante las 24 horas del estudio



4.2. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS Y CURVAS DOSIS-RESPUESTA

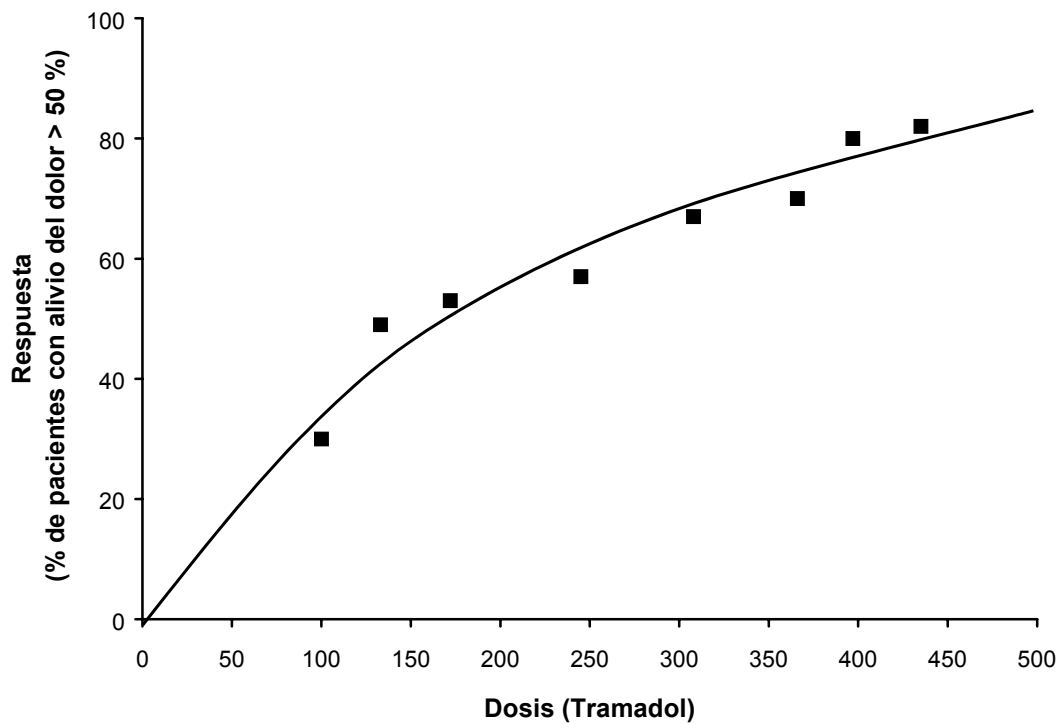
Analizamos la combinación tramadol-metamizol utilizando las dosis acumuladas de ambos fármacos (tabla XXVI) y la fracción de individuos con un alivio del dolor ≥ 50 % en relación al valor basal (tabla XXV). En base a estos valores se construyeron curvas dosis-respuesta.

Según el método de Litchfield y Wilcoxon²³⁵ se determinaron las dosis efectivas (DE) 20, 50 y 80, para cada grupo de pacientes estudiadas. Los valores observados de las DE₂₀, DE₅₀ y DE₈₀ se compararon con los teóricos aditivos (DE₂₀, DE₅₀ y DE₈₀) para calcular los índices de interacción. Los límites de confianza (LC) de las dosis efectivas (DE) de tramadol y metamizol administrados de forma individual se compararon con los LC de las diferentes combinaciones. Las dosis efectivas (DE) de cada combinación se consideraron estadísticamente significativas si sus límites de confianza al 95 % no se solaparon con los límites de confianza de las dosis teóricas aditivas, obtenidas a partir de los fármacos administrados de forma individual.

La curva dosis-respuesta de tramadol (grupo 1) se muestra en la figura 41, siendo el coeficiente de correlación entre la dosis y la respuesta (porcentaje de pacientes con un alivio del dolor ≥ 50 %) de $r = 0.93$.

Figura 41

Curva dosis-respuesta para tramadol (grupo 1).

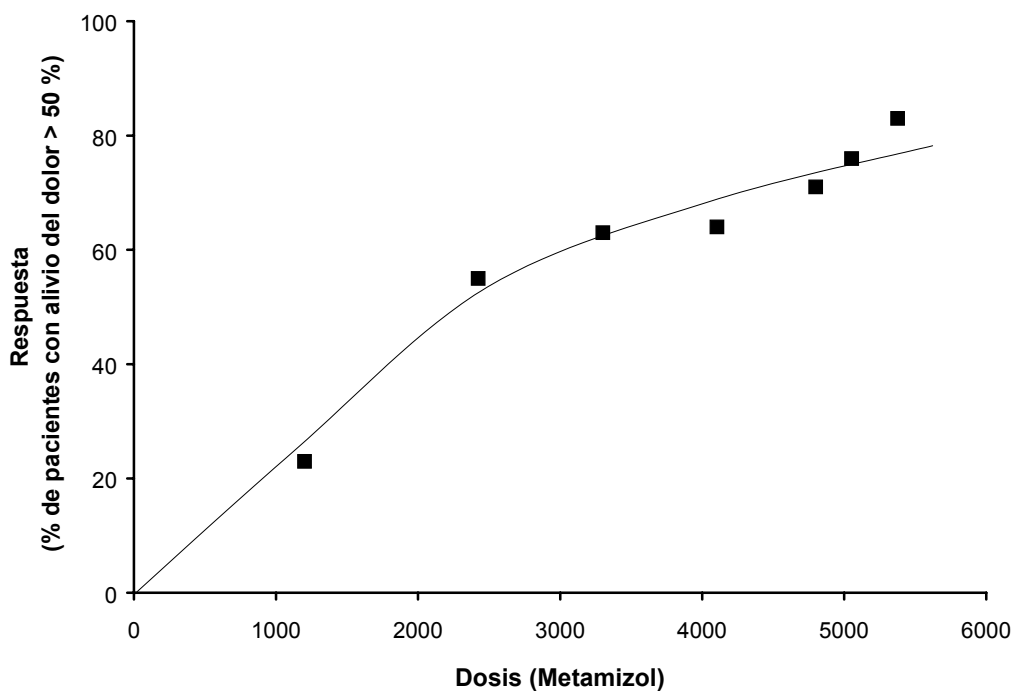


Los puntos representan las dosis medias de tramadol consumidas para obtener diferentes niveles de efecto analgésico (porcentaje de pacientes con un alivio del dolor $\geq 50\%$).

La curva dosis-respuesta de metamizol (grupo 2) se muestra en la figura 42, siendo el coeficiente de correlación entre la dosis y la respuesta (porcentaje de pacientes con un alivio del dolor $\geq 50\%$) de $r = 0.95$.

Figura 42

Curva dosis-respuesta para metamizol (grupo 2).



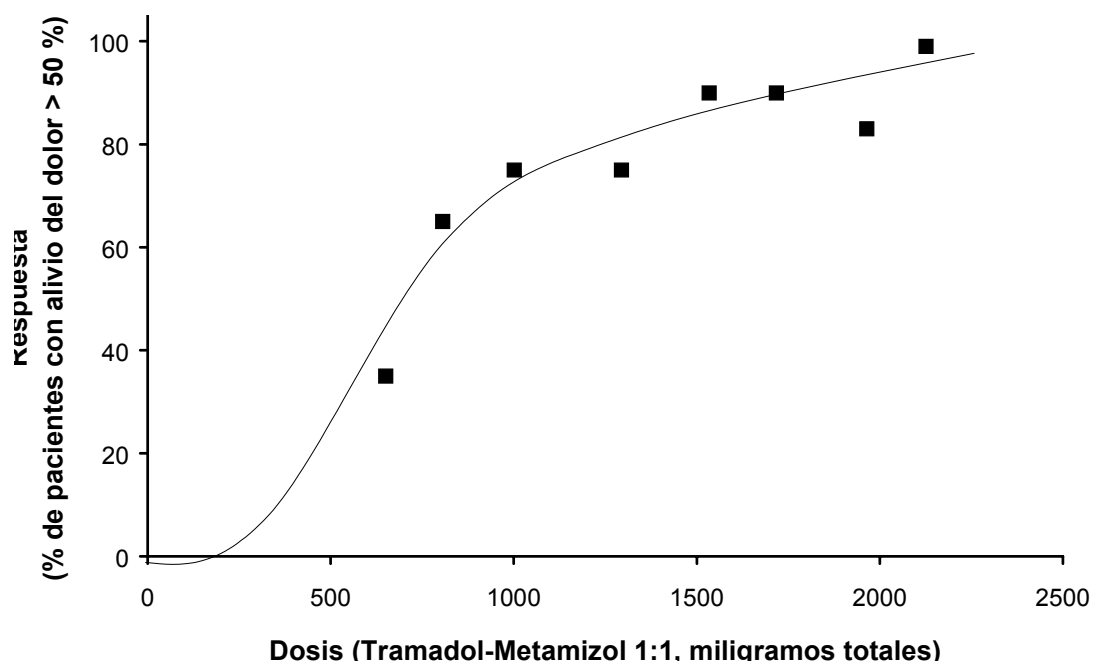
Los puntos representan las dosis medias de metamizol consumidas para obtener diferentes niveles de efecto analgésico (porcentaje de pacientes con un alivio del dolor $\geq 50\%$).

En base a las curvas dosis-respuesta de tramadol y metamizol, se puede observar que la eficacia analgésica entre ambos se mantiene con los diferentes niveles de efecto. Así para una DE_{20} la equipotencia es 1:12; para la DE_{50} es de 1:12,9 ; y para una DE_{80} es de 1:13,7. Sin embargo, para niveles de efecto elevados el tramadol se muestra ligeramente más potente con respecto a metamizol, disminuyendo esta relación a niveles de efecto progresivamente menores.

Las figuras 43, 44 y 45, muestran las curvas dosis-respuesta de las tres combinaciones de tramadol y metamizol estudiadas. Los coeficientes de correlación de las rectas son de 0.85 (grupo 3, TRM-MTZ 1:1), 0.90 (grupo 4, TRM-MTZ 1:0.3) y de 0.85 (grupo 5, TRM-MTZ 1:3).

Figura 43

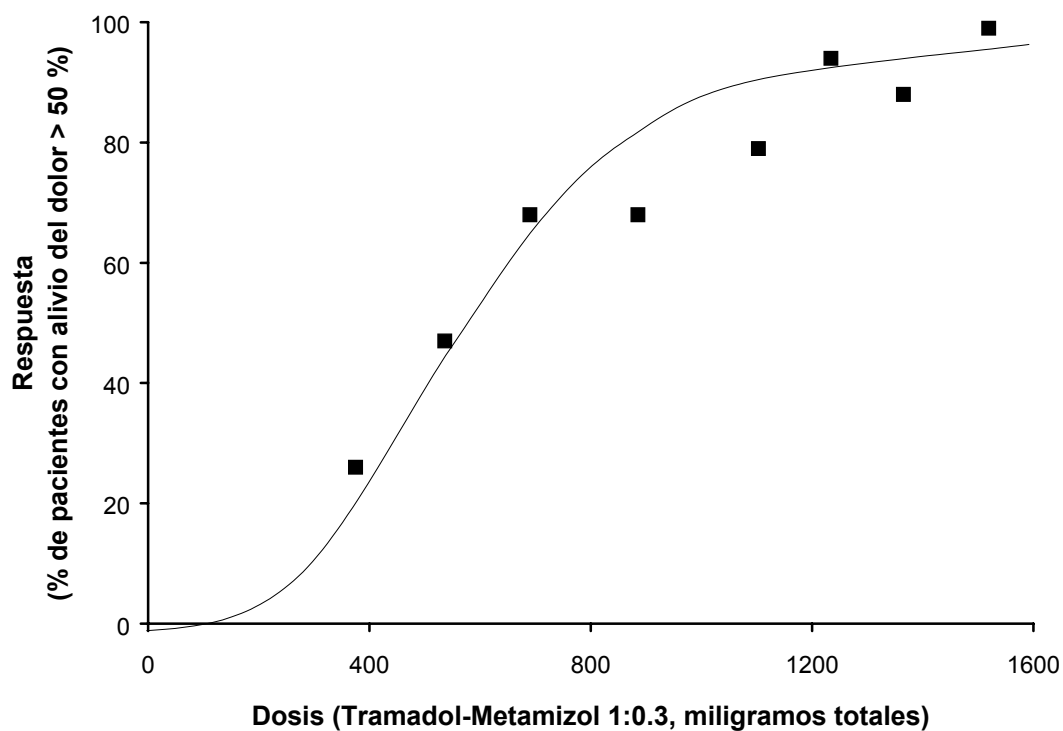
Curva dosis-respuesta para la combinación tramadol-metamizol (1:1).



Los puntos representan las sumas de dosis medias de tramadol y metamizol consumidas para obtener diferentes niveles de efecto analgésico (porcentaje de pacientes con un alivio del dolor $\geq 50\%$).

Figura 44

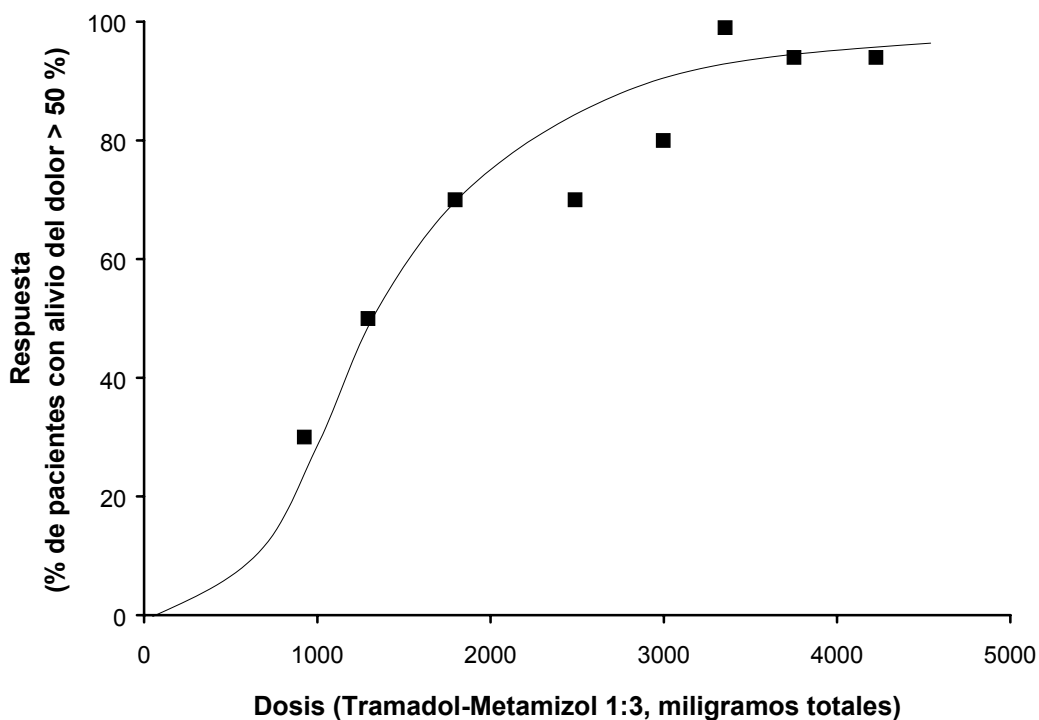
Curva dosis-respuesta para la combinación tramadol-metamizol (1:0.3).



Los puntos representan las sumas de dosis medias de tramadol y metamizol consumidas para obtener diferentes niveles de efecto analgésico (porcentaje de pacientes con un alivio del dolor ≥ 50 %).

Figura 45

Curva dosis-respuesta para la combinación tramadol-metamizol (1:3).



Los puntos representan las sumas de dosis medias de tramadol y metamizol consumidas para obtener diferentes niveles de efecto (porcentaje de pacientes con un alivio del dolor $\geq 50\%$).

La tabla XXX muestra las DE_{20} , DE_{50} y DE_{80} obtenidas experimentalmente en cada uno de los grupos de tratamiento, con sus LC al 95%. La tabla XXXI muestra las DE_{20} , DE_{50} y DE_{80} teóricas aditivas. En los grupos en que se combinan tramadol y metamizol los valores que se muestran representan los miligramos totales de la combinación, es decir, cada uno de ellos incluye la parte correspondiente a tramadol y la parte correspondiente a metamizol según la proporción empleada. Así, por ejemplo, la DE_{50} observada experimentalmente en el grupo 3 (proporción 1:1) y cuyo valor es de 624 mg, es la suma de 48 mg de tramadol y 576 de metamizol.

Tabla XXX

Dosis medias necesarias en cada uno de los grupos de tratamiento para producir niveles de efecto del 20 %, 50 % y 80 % .

| Nivel de efecto | Grupo 1 T:M (1:0) | Grupo 2 T:M (0:1) | Grupo 3 T:M (1:1) | Grupo 4 T:M (1:0.3) | Grupo 5 T:M (1:3) |
|------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| DE₂₀ | 96 (65 – 141) | 1152 (915 – 1451) | 452 (339 – 599) | 371 (256 – 539) | 887 (517 – 1521) |
| DE₅₀ | 148 (108 – 203) | 1909 (1640 – 2223) | 624 (474 – 819) | 571 (449 – 726) | 1324 (910 – 1927) |
| DE₈₀ | 288 (255 – 325) | 3955 (3572 – 4378) | 1287 (978 – 1689) | 1130 (924 – 1382) | 2952 (2236 – 3896) |

Los valores de DE con los límites de confianza del 95 % entre paréntesis, se expresan como número total de miligramos. Para ello se suman las dosis de metamizol y tramadol.

Tabla XXXI

Valores teóricos aditivos de las dosis necesarias de las combinaciones tramadol-metamizol para producir niveles de efecto del 20 %, 50 % y 80 % .

| Nivel de efecto | Grupo 3 T:M (1:1) | Grupo 4 T:M (1:0.3) | Grupo 5 T:M (1:3) |
|------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| DE₂₀ | 624 (490 – 796) | 360 (277 – 468) | 888 (702 – 1123) |
| DE₅₀ | 1028 (874 – 1213) | 588 (491 – 708) | 1469 (1257 – 1718) |
| DE₈₀ | 2121 (1913 – 2351) | 1205 (1085 – 1338) | 3038 (2742 – 3362) |

Los valores de DE con los límites de confianza del 95 % entre paréntesis, se expresan como número total de miligramos.

En la tabla XXXII se muestran los índices de interacción de las diferentes combinaciones para los tres niveles de efecto estudiados (20 %, 50 % y 80 %). La comparación de las dosis teóricas con las dosis experimentales, mediante un test “ τ de Student” demuestra que existe una sinergia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en el grupo 3 (1:1) para las DE_{50} y DE_{80} . La DE_{20} de esta combinación es aditiva, ya que aunque es inferior a 1 (0.72), esta diferencia no es estadísticamente significativa. Además se puede observar como los LC al 95 % de la dosis observada experimentalmente se solapa con la dosis teórica. Las combinaciones 1:0.3 (grupo 4) y 1:3 (grupo 5) fueron aditivas para todos los niveles de efecto estudiados.

Tabla XXXII

Índice de interacción y tipo de interacción de las diferentes combinaciones de tramadol y metamizol para los valores de dosis eficaz (DE) 20, 50 y 80.

| Nivel de efecto | Grupo 3 T:M (1:1) | Grupo 4 T:M (1:0.3) | Grupo 5 T:M (1:3) |
|-----------------|----------------------|------------------------|----------------------|
| DE_{20} | Aditividad (0.72) | Aditividad (1.03) | Aditividad (1.00) |
| DE_{50} | Sinergia (0.61)* | Aditividad (1.03) | Aditividad (0.90) |
| DE_{80} | Sinergia (0.61)* | Aditividad (0.94) | Aditividad (0.97) |

*Entre paréntesis el índice de interacción. Cuando es significativamente inferior a 1 se considera que existe sinergia. La comparación se realiza aplicando un test “ τ de Student”. * $p < 0.05$.*

4.2.1. ELABORACION DE ISOBOLOGRAMAS TRIDIMENSIONALES

Basándose en las relaciones dosis acumuladas - porcentaje de pacientes con un alivio del dolor ≥ 50 % para cada grupo del estudio

(tramadol, metamizol y sus combinaciones utilizando proporciones fijas), se obtuvieron las representaciones tridimensionales de la interacción resultante entre ellos.

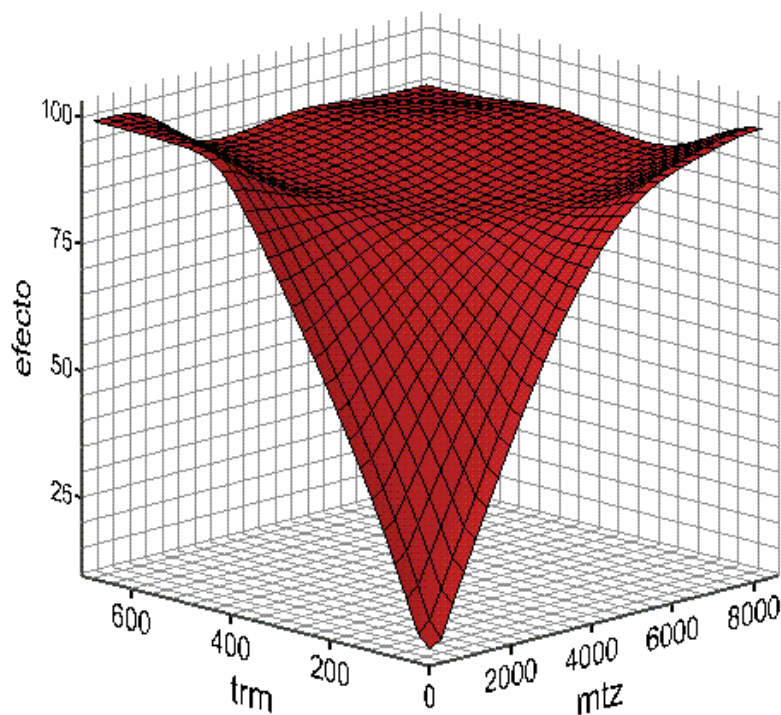
En la figura 46 se muestra la representación tridimensional de la superficie de aditividad para todos los niveles de efecto, obtenida a partir de las curvas dosis acumuladas - eficacia del 50 %, de tramadol y metamizol. Cada uno de los puntos de esta superficie representa el par de valores de dosis de tramadol y metamizol que sería necesaria para producir un determinado efecto si no se produjese ninguna interacción. La figura 47 muestra la superficie de interacción obtenida con los datos experimentales para todos los niveles de efecto. En este caso los pares de valores de dosis de tramadol y metamizol son los obtenidos experimentalmente con las tres combinaciones estudiadas TRM-MTZ (1:1; 1:0.3; 1:3).

En los niveles de efecto más bajos, las superficies de aditividad y de interacción presentan áreas muy similares, es decir, las dosis que teóricamente se necesitarían de ambos fármacos para producir un alivio del dolor \geq al 50 %, son las mismas dosis que las obtenidas experimentalmente para producir dicho efecto cuando los fármacos se administran combinados. Se observa que estas áreas varían a partir de niveles de efecto de aproximadamente el 50 %, produciéndose por tanto una interacción entre los fármacos.

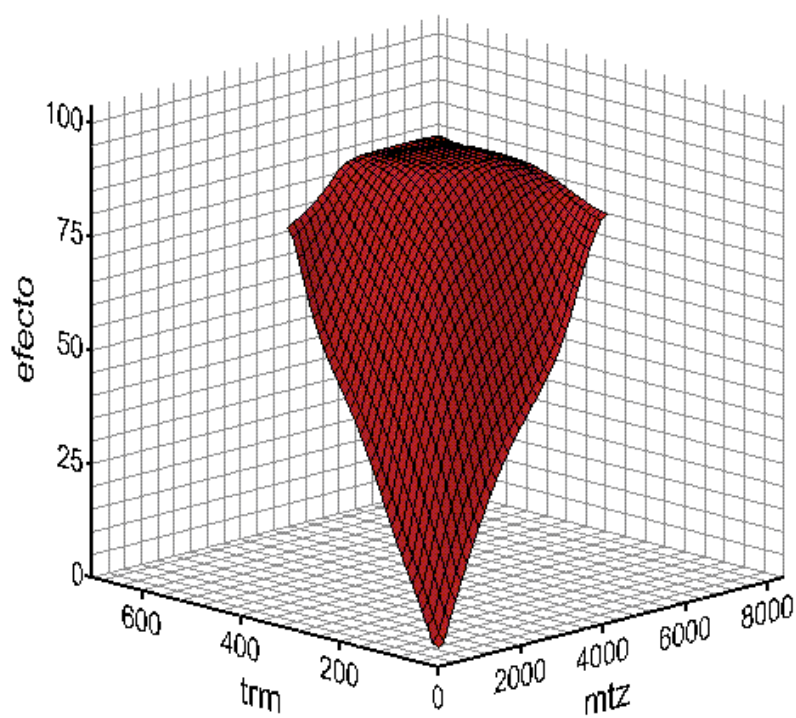
Aproximadamente a partir del 50 % de efecto, el área de la superficie de aditividad se incrementa mucho más que el área de la superficie de interacción. Las dosis teóricas necesarias para producir el mismo efecto son mayores que las obtenidas experimentalmente cuando se usan los fármacos en combinación, por tanto este tipo de evaluación de la interacción muestra sinergia a niveles superiores al 50 % de efecto. Esta evaluación es aproximada, pudiendo realizarse por la superposición de las superficies teórica y experimental. En nuestro caso coincide con los resultados obtenidos en los isobogramas convencionales (bidimensionales).

Figura 46

Representación tridimensional de las superficies de aditividad para la combinación tramadol-metamizol. Visión frontal.

**Figura 47**

Representación tridimensional para la combinación tramadol-metamizol.

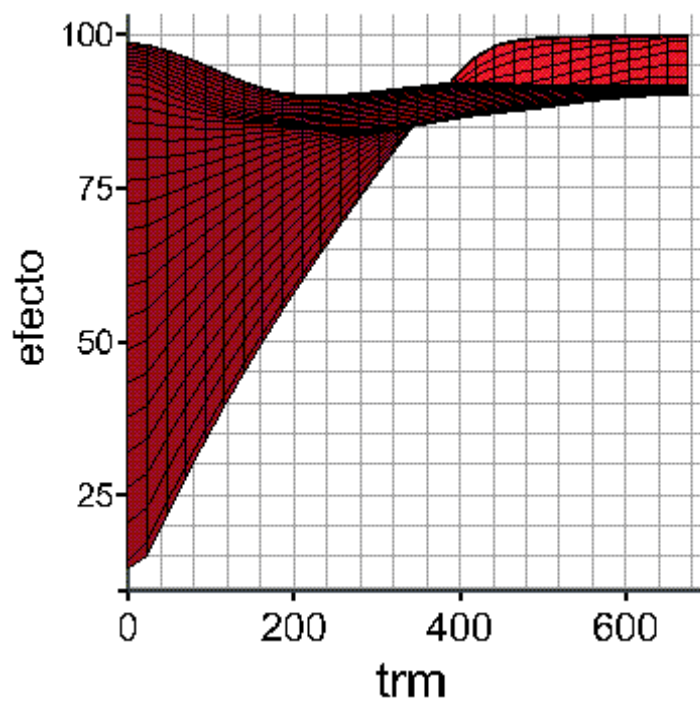
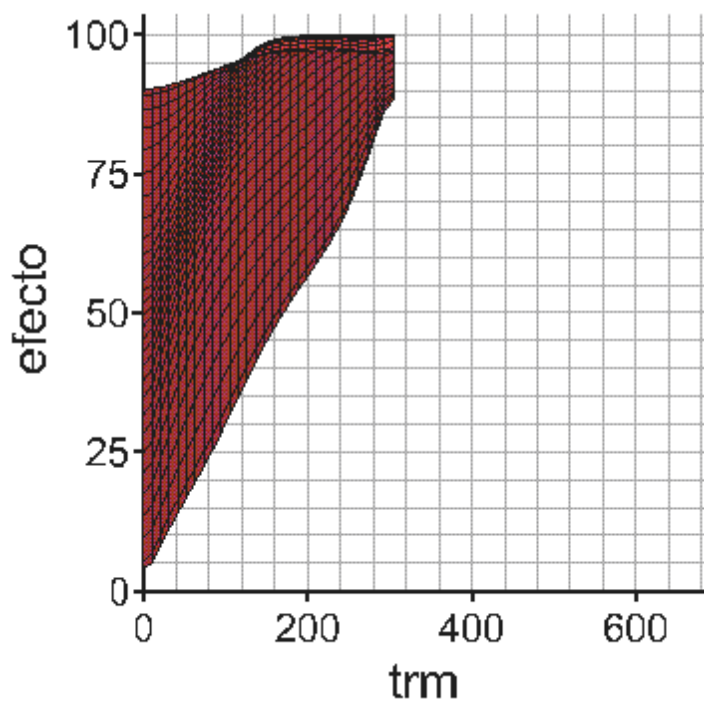


Las figuras 48 y 49 muestran la representación lateral desde el plano del tramadol de la superficie de aditividad (figura 48) y de la superficie de interacción (figura 49). Por comparación entre las dos figuras (aditividad e interacción) para el mismo fármaco se puede apreciar que las dosis de tramadol requeridas para alcanzar aproximadamente los niveles de efecto superiores al 50 %, son menores cuando los fármacos han sido utilizados en combinación que en la situación de teórica aditividad.

Las figuras 50 y 51 muestran la representación lateral desde el plano del metamizol de la superficie de aditividad (figura 50) y de la superficie de interacción (figura 51). Por comparación entre las dos figuras (aditividad e interacción) para el mismo fármaco se puede apreciar que las dosis de metamizol requeridas para alcanzar aproximadamente los niveles de efecto superiores al 50 %, son menores cuando los fármacos han sido utilizados en combinación que en la situación de teórica aditividad.

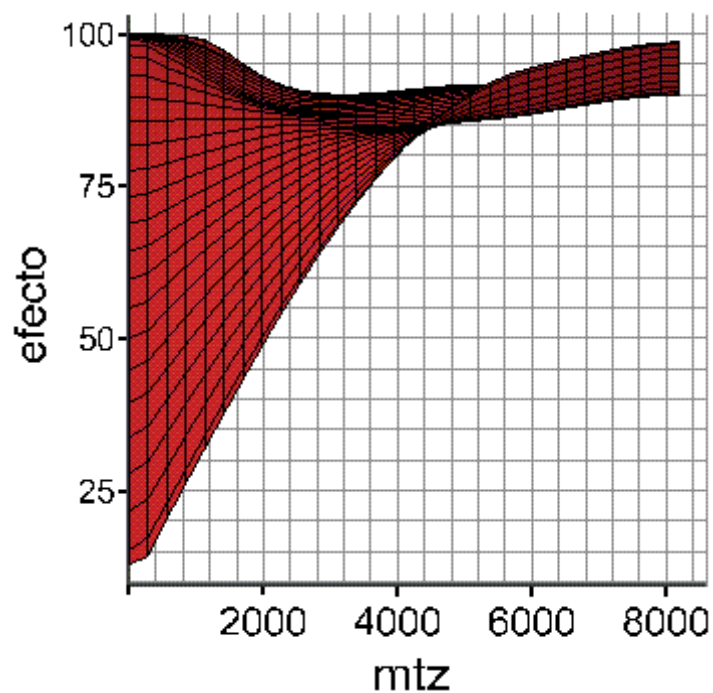
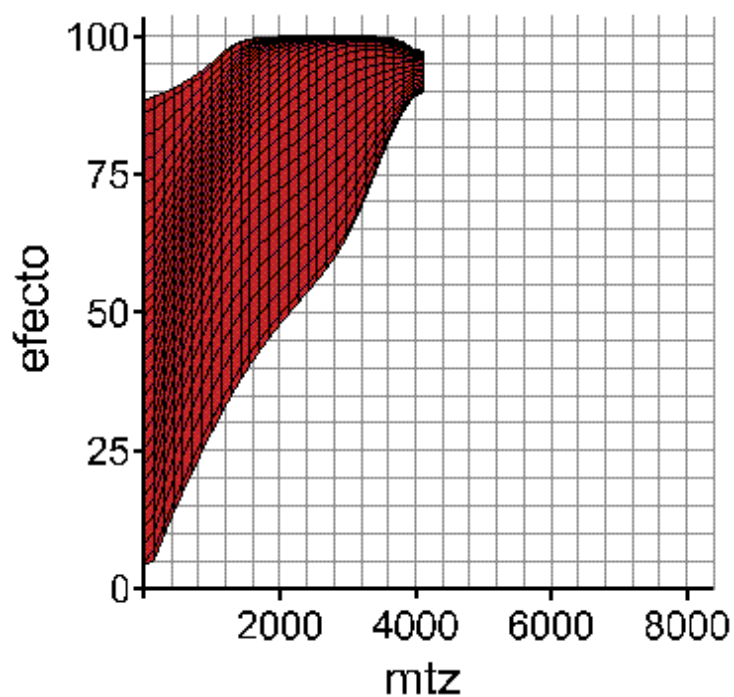
Figuras 48 y 49

Representación tridimensional de la superficie de aditividad (figura 48) y de la superficie de interacción (figura 49) desde el plano de tramadol.

Figura 48**Figura 49**

Figuras 50 y 51

Representación tridimensional de la superficie de aditividad (figura 50) y de la superficie de interacción (figura 51) desde el plano de metamizol.

Figura 50**Figura 51**

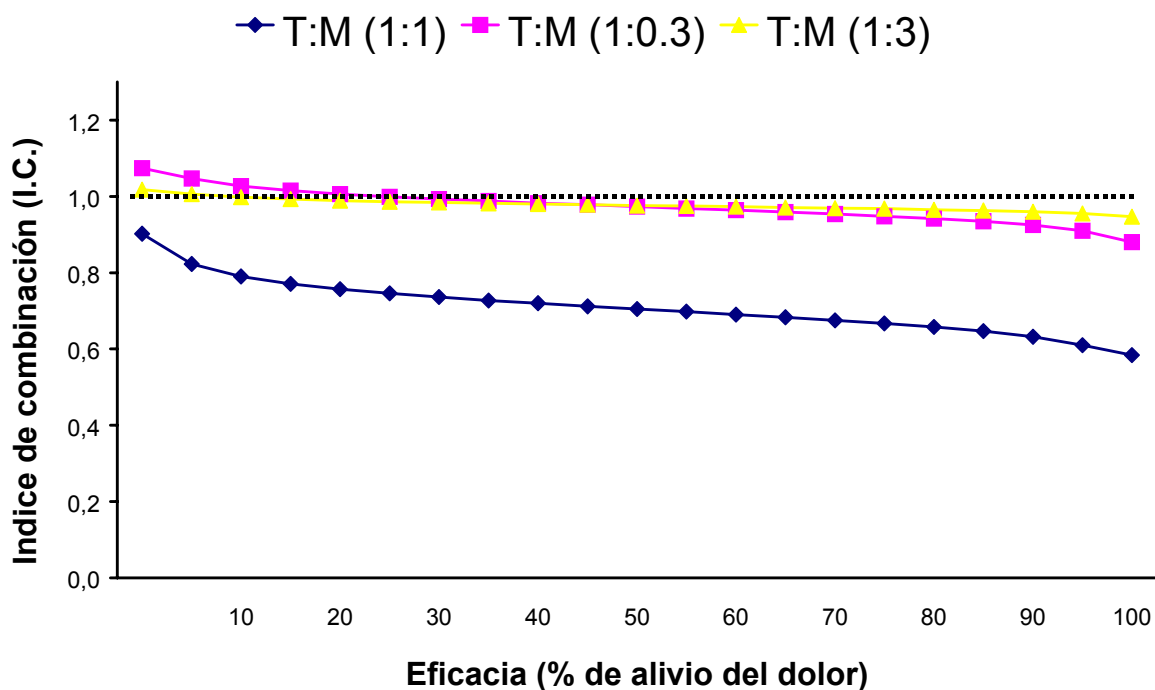
5. METODO DE CHOU Y CHOU. INDICES DE COMBINACION.

Como se expone en métodos, a partir de las curvas dosis-respuesta individuales de tramadol y metamizol, se calcularon las dosis teóricas aditivas de las diferentes combinaciones y se compararon con las dosis observadas experimentalmente para producir el mismo nivel de efecto. En la figura 52 se representan los índices de combinación resultantes de las tres combinaciones estudiadas a diferentes niveles de efecto, lo que permite apreciar el tipo de interacción que se produce en cada uno de ellas. El valor de índice de combinación 1 indica aditividad de efectos (no interacción). Los valores por encima y por debajo de 1 indican una interacción antagónica o sinérgica, respectivamente.

Las tres combinaciones TRM:MTZ 1:1; 1:0.3 y 1:3, comparten la tendencia general en la naturaleza de su interacción, ya que tienden a la sinergia al aumentar el porcentaje de efecto. Las combinaciones 1:0.3 y 1:3 muestran un leve antagonismo para niveles de efecto bajos, comenzando a ser sinérgicas a partir de valores de efecto de aproximadamente un 40 %. La combinación 1:1 presenta sinergia ya a niveles bajos y aumenta esta sinergia de forma progresiva y de forma casi paralela a como lo hacen las otras dos combinaciones.

Figura 52

Indices de combinación aplicando el método de Chou y Chou.



En ordenadas se representan los índices de combinación y en abscisas los diferentes niveles de eficacia, para las tres combinaciones de fármacos. El punto de intersección de las curvas con la línea punteada (I.C.=1) representa el nivel de efecto en que la combinación es aditiva.

En la tabla XXXIII se resumen los valores del índice de combinación al 20 %, 50 % y 80 % del efecto de las tres combinaciones TRM:MTZ y el tipo de interacción resultante. Los índices de combinación han sido generados con el método de Chou y Chou²³⁶.

Como este método no permite la comparación estadística de los resultados, cuando el índice de interacción es < 1 el resultado es una interacción sinérgica, y cuando es > 1 antagónica; aún cuando los valores sean escasamente diferentes de 1. Así, con valores numéricos similares de índices

de interacción (método del isoblograma) y de índices de combinación (método de Chou y Chou), queda establecido el tipo de interacción entre estos dos fármacos analgésicos. Como se ha dicho anteriormente, y ya que el método de Chou y Chou es poco preciso, no se utiliza como análisis único para establecer la presencia de interacciones. Por esta razón, con valores numéricos similares de índices de interacción (método del isoblograma) y de índices de combinación (método de Chou y Chou), en el primer caso, que permite el análisis estadístico, se habla de aditividad, y en el segundo se habla de sinergia.

Tabla XXXIII

Resumen de los resultados utilizando el método de Chou y Chou²³⁶.

| Nivel de efecto | Grupo 3 TRM:MTZ (1:1) | Grupo 4 TRM:MTZ (1:0.3) | Grupo 5 TRM:MTZ (1:3) |
|------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
| DE ₂₀ | Sinergia (0.76) | Sinergia (1.01) | Sinergia (0.99) |
| DE ₅₀ | Sinergia (0.71) | Sinergia (0.97) | Sinergia (0.98) |
| DE ₈₀ | Sinergia (0.66) | Sinergia (0.94) | Sinergia (0.96) |

Entre paréntesis se representan los índices de combinación. Los valores por debajo y por encima de 1 indican sinergia y antagonismo, respectivamente. No se puede hablar de significación, ya que este método no permite la comparación estadística de los resultados.

6. EFECTOS SECUNDARIOS

En cada intervalo de evaluación se valoró la aparición de: náuseas, vómitos, sedación (valorada mediante la escala de Ramsey), prurito, cefalea y dolor en el punto de la venoclisis. Para el análisis estadístico, se consideró que existía sedación si la evaluación fue ≥ 4 en la escala de Ramsey.

Para cada grupo de tratamiento se analizó:

- Número total de efectos secundarios (incidencia global)
- Número de pacientes con uno o más efectos secundarios
- Momento de aparición de los efectos secundarios

En la tabla XXXIV se muestra la incidencia global de efectos secundarios. A causa de la baja incidencia de los mismos y al reducido número de pacientes, tan solo se pudieron analizar de forma individual la incidencia de náuseas y vómitos. Para evaluar si existieron diferencias en la aparición de náuseas o vómitos en función del tratamiento realizado, se aplicó un test de Chi-cuadrado que no mostró diferencias estadísticamente significativas entre grupos. No hubo tampoco diferencias significativas con respecto al número de pacientes que mostraron efectos secundarios, con relación a los grupos de tratamiento.

El número total de efectos secundarios valorados durante las 24 horas de seguimiento fue de 71, que aparecieron en el 47 % de las pacientes estudiadas. No se observaron más de dos efectos secundarios en una misma paciente. La incidencia global de náusea fue del 36.6 % y la de vómitos del 27.7 %. El grupo que realizó tratamiento con tramadol presentó una incidencia de náuseas-vómitos del 33.3 %, y el grupo tratado solo con metamizol del 28.6 %; siendo en los grupos en que se realizó combinación del: 45 % (T:M = 1:1), 47 % (T:M = 1:0.3) y del 30 % (T:M = 1:3). Por tanto se observa que los grupos con más metamizol, presentaron una menor incidencia de náuseas-vómitos. La incidencia de sedación (Ramsey ≥ 4) fue

del 4 %, no apareciendo ningún caso en los grupos que recibieron alguna de las combinaciones.

Tabla XXXIV

Número de pacientes con efectos secundarios en cada uno de los grupos de tratamiento.

| Efecto secundario | Grupo 1 T:M (1:0) N = 21 | Grupo 2 T:M (0:1) N = 21 | Grupo 3 T:M (1:1) N = 20 | Grupo 4 T:M (1:0.3) N = 19 | Grupo 5 T:M (1:3) N = 20 |
|--------------------------|---|---|---|---|---|
| Nauseas | 7 | 6 | 9 | 9 | 6 |
| Vómitos | 5 | 5 | 7 | 6 | 5 |
| Sedación | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Prurito | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cefalea | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dolor venoclisis | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |

El bajo número de efectos secundarios solo permitió la aplicación de un test de Chi-cuadrado para la incidencia de nauseas y vómitos, no mostrando diferencias estadísticamente significativas.

Respecto al momento de aparición de los efectos secundarios estos ocurrieron: el 20 % durante la 1ª hora, el 17 % durante la 2ª hora, el 27 % durante el intervalo 3ª-4ª horas, el 27 % durante el intervalo 5ª-8ª horas, el 6 % durante el intervalo 9ª-12ª horas, el 3 % durante el intervalo 13ª-20ª horas y el 0 % durante el intervalo 21ª-24ª horas.

La incidencia global de efectos secundarios tendió a disminuir cuando la concentración de metamizol en la combinación aumentó (coeficiente de correlación de - 0.65, $P < 0.05$).

Al igual que para la eficacia analgésica utilizando las dosis acumuladas de ambos fármacos (tabla XXVI) y el número global de efectos secundarios acumulados en cada momento de evaluación, se construyeron curvas dosis-respuesta, para cada una de las combinaciones. Calculamos los valores DE_{20} , DE_{50} y DE_{80} para la aparición de efectos secundarios, y se compararon con los teóricos aditivos para obtener los índices de interacción (Tabla XXXVII). Los límites de confianza (LC) de las dosis efectivas (DE) de tramadol y metamizol administrados de forma individual se compararon con los LC de las diferentes combinaciones. Las dosis efectivas (DE) de cada combinación se consideraron estadísticamente significativas si los límites de confianza al 95 % no se solaparon con los límites de confianza de las dosis teóricas aditivas.

Según el método de Litchfield y Wilcoxon²³⁵ se determinaron las DE_{20} , DE_{50} y DE_{80} , para la aparición de efectos secundarios, siendo los valores medios con sus LC al 95 % los que se muestran en la tabla XXXV (datos experimentales). Los valores que se muestran en las tablas representan los miligramos totales de la combinación, es decir, cada uno de ellos incluye la parte correspondiente a tramadol y la parte correspondiente a metamizol según la proporción empleada.

Tabla XXXV

Valores medios obtenidos experimentalmente de las dosis necesarias en cada uno de los grupos de tratamiento para la aparición de efectos secundarios (efecto).

| Nivel de efecto | Grupo 1 T:M (1:0) | Grupo 2 T:M (0:1) | Grupo 3 T:M (1:1) | Grupo 4 T:M (1:0.3) | Grupo 5 T:M (1:3) |
|------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| DE ₂₀ | 168 (151 – 186) | 2725 (2549 – 2912) | 998 (919 – 1082) | 741 (688 – 799) | 1961 (1774 – 2168) |
| DE ₅₀ | 298 (278 – 320) | 4818 (4492 – 5167) | 1649 (1551 – 1753) | 1355 (1253 – 1465) | 4396 (3860 – 5006) |
| DE ₈₀ | 531 (466 – 605) | 8519 (7443 – 9750) | 2727 (2409 – 3087) | 2477 (2105 – 2913) | 9853 (7463 – 13008) |

En la tabla XXXVI se muestran las DE₂₀, DE₅₀ y DE₈₀ teóricas aditivas para la aparición de efectos secundarios.

Tabla XXXVI

Valores medios de las dosis teóricas aditivas en los grupos con combinaciones tramadol-metamizol para producir un determinado nivel de efectos secundarios.

| Nivel de efecto | Grupo 3 T:M (1:1) | Grupo 4 T:M (1:0.3) | Grupo 5 T:M (1:3) |
|------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| DE ₂₀ | 1446 (1350 – 1549) | 807 (750 – 867) | 2086 (1949 – 2230) |
| DE ₅₀ | 2558 (2385 – 2744) | 1428 (1331 – 1532) | 3688 (3438 – 3955) |
| DE ₈₀ | 4525 (3954 – 5177) | 2528 (2259 – 2891) | 6522 (5699 – 7464) |

Los valores de DE con los límites de confianza del 95 % entre paréntesis, se expresan como número total de miligramos.

Al comparar la DE observadas y las teóricas aditivas, para la aparición de efectos secundarios (tabla XXXVII), se demuestra que existe una sinergia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en el grupo 3 (TRM:MTZ; 1:1), para las DE_{20} , DE_{50} y DE_{80} , es decir se observa el mismo nivel de efectos secundarios con dosis inferiores a las teóricamente esperadas. Las combinaciones en los grupos 4 (TRM:MTZ; 1:0.3) y 5 (TRM:MTZ; 1:3), son aditivas, a excepción de la DE_{80} en el grupo 5 donde se produce un fenómeno de antagonismo, al realizar esta combinación y para este nivel de efectos secundarios son necesarias dosis significativamente mayores a las esperadas.

Tabla XXXVII

Índice de interacción y tipo de interacción de las diferentes combinaciones de tramadol (T) y metamizol (M) para los valores DE_{20} , DE_{50} y DE_{80} , para incidencia global de efectos secundarios.

| Nivel de efecto | Grupo 3 T:M (1:1) | Grupo 4 T:M (1:0.3) | Grupo 5 T:M (1:3) |
|-----------------|----------------------|------------------------|----------------------|
| DE_{20} | Sinergia (0.69)* | Aditividad (0.92) | Aditividad (0.96) |
| DE_{50} | Sinergia (0.64)* | Aditividad (0.95) | Aditividad (1.19) |
| DE_{80} | Sinergia (0.60)* | Aditividad (0.98) | Antagonismo (1.51)* |

*Entre paréntesis el índice de interacción. Cuando es significativamente inferior a 1 se considera que existe sinergia. La comparación se realiza aplicando un test “ τ de Student”. * $p < 0.05$.*

La comparación entre las dosis necesarias para la obtención de los efectos beneficiosos (analgesia) y las que originan la aparición de efectos secundarios, permite determinar un índice terapéutico en cada grupo de tratamiento y para cada nivel de efecto (tabla XXXVIII). Se observa que cuando la proporción de metamizol es mayor el índice terapéutico aumenta. Además el índice terapéutico aumenta para los niveles de efecto 50 (DE₅₀) en cada uno de los grupos de tratamiento.

Tabla XXXVIII

Índice terapéutico para cada grupo de tratamiento y nivel de eficacia.

| Nivel de eficacia | Grupo 1 T:M (1:0) | Grupo 2 T:M (0:1) | Grupo 3 T:M (1:1) | Grupo 4 T:M (1:0.3) | Grupo 5 T:M (1:3) |
|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|----------------------|
| 20 % | 1,75 | 2,37 | 2,21 | 2,00 | 2,21 |
| 50 % | 2,01 | 2,52 | 2,64 | 2,37 | 3,32 |
| 80 % | 1,84 | 2,15 | 2,12 | 2,19 | 3,34 |

V. Discusión

V. DISCUSION

La administración de combinaciones de analgésicos es una práctica habitual para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, constituyendo la base de la analgesia balanceada o multimodal. El objetivo de estas combinaciones es obtener una analgesia efectiva con una reducción en la incidencia y severidad de los efectos indeseables asociados al uso de estos fármacos, puesto que se utilizan dosis inferiores de cada uno de los analgésicos.

Cuando se administran en combinación dos o más fármacos, estos pueden interactuar o no. Si no interactúan, sus efectos farmacológicos se manifiestan independientemente y el efecto observado corresponderá a la suma de los efectos que cada uno de ellos produce por separado. En el caso de que el efecto observado sea mayor o menor que el esperado, existe una interacción de tipo sinérgico o antagónico, respectivamente.

En la práctica clínica la mayor parte de asociaciones de analgésicos se utilizan de forma empírica, sin que se conozca sí sus efectos farmacológicos, beneficiosos e indeseables, interactúan o no. Los estudios orientados a establecer el tipo de interacción permiten definir la proporción óptima de los fármacos en la combinación y/o comparar el tratamiento conjunto con el de un fármaco único, tanto en lo referente a la eficacia analgésica como a los efectos indeseables. Por este motivo, al iniciar un estudio de interacciones ha de establecerse cuáles son los objetivos que se persiguen y diseñar adecuadamente el protocolo experimental. La presencia de una determinada interacción se establece para una relación o combinación específica de fármacos y no puede ser extrapolable a otras combinaciones o situaciones experimentales.

En el presente proyecto nos hemos planteado establecer si se produce interacción entre los analgésicos tramadol y metamizol en cuanto a su efecto analgésico y efectos indeseables, cuando ambos se administran conjuntamente y en distintas proporciones, para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio tras histerectomía abdominal.

El tramadol y el metamizol fueron los fármacos seleccionados porque además de tener diferentes mecanismos de acción, presentan unas características farmacocinéticas similares (tabla XIII). También se seleccionaron por tener una buena eficacia analgésica y ser utilizados habitualmente en el tratamiento del dolor postoperatorio en nuestro entorno.

Aunque los objetivos del proyecto no incluyen determinar de forma exacta cual es la mejor proporción de estos fármacos utilizados en combinación, ya que esto implicaría evaluar muchas proporciones diferentes y por tanto estudiar un gran número de pacientes, sí hemos intentado aproximarnos a este concepto. Para ello se han estudiado diferentes proporciones de la combinación de tramadol y metamizol, según la eficacia analgésica de cada fármaco administrado individualmente. Basándonos en estudios previos de equipotencia analgésica¹⁰⁹, donde el tramadol fue doce (12) veces más potente que el metamizol, hemos analizado las siguientes combinaciones de tramadol y metamizol: 1:1, es decir, combinando dosis equipotentes de cada fármaco; TRM:MTZ 1:0.3, donde el tramadol está en proporción triple a la de metamizol; y TRM:MTZ 1:3, en la que el metamizol está en proporción triple a la de tramadol.

Método de análisis de las interacciones en humanos.

La administración conjunta de analgésicos pertenecientes a distintos grupos farmacológicos y que actúan por distintos mecanismos de acción, puede tener como resultado una sinergia de sus efectos. Este hecho ha sido demostrado en numerosos trabajos realizados en animales, pero nadie hasta el momento lo había podido demostrar en humanos, por la dificultad en la realización de los estudios. Para establecer interacciones en animales se utiliza ampliamente el método de los isobogramas, como se explica en la introducción; este método se basa en la obtención de curvas dosis-respuesta para cada uno de los analgésicos utilizados de forma aislada, y para cada una de las combinaciones seleccionadas. Sin embargo este modelo es de difícil aplicación en humanos, por criterios éticos, ya que obliga a estudiar un gran número de pacientes e implica en muchos casos que no se alcance una analgesia satisfactoria.

Algunos investigadores han intentado utilizar isobogramas en humanos. En este sentido se ha de mencionar el estudio de Eisenach y cols.²²⁷ en el que se analiza la posible interacción entre el fentanilo y la clonidina administrados ambos por vía epidural, para el tratamiento del dolor tras intervención cesárea. En este estudio se utilizaron tres dosis crecientes de cada fármaco de forma individual, y una combinación de ambos en una proporción fija 1:1 (en base a su potencia) también a dosis crecientes. Se evaluó la eficacia analgésica mediante una EVA (0 -10) y el consumo de morfina administrada por PCA endovenosa. Para establecer una relación dosis-respuesta, a partir de los valores de la EVA se establecieron dos grupos de pacientes, aquellas con un alivio del dolor completo (superior a 7) y aquellas que no alcanzaron este nivel de efecto. En función del porcentaje de pacientes en cada grupo (efecto) y de las dosis administradas, se calculó la DE₅₀ para el efecto analgésico. Los resultados del estudio no pudieron demostrar sinergia entre ambos fármacos, debido a la variabilidad de las respuestas y a las características del protocolo, aún a pesar de que con estos

fármacos se ha demostrado sinergia en modelos animales²³⁸. El diseño experimental utilizado por estos autores pretende, por tanto, construir curvas dosis-respuesta de forma similar a las obtenidas en animales de experimentación. En nuestro estudio el enfoque es totalmente distinto, ya que hemos podido establecido las dosis necesarias para obtener el mismo efecto en todos los grupos, es decir una “analgesia efectiva”, entendida esta como un nivel de intensidad del dolor inferior a 3 (EVA). Por tanto el protocolo podría considerarse innovador y superior al propuesto por Eisenach, puesto que el método es mucho más sensible, permite la comparación estadística de los resultados y además asegura una buena analgesia a todos los pacientes que participan en el ensayo.

La gran mayoría de estudios realizados para evaluar combinaciones de analgésicos en humanos no analizan el tipo de interacción, sino que únicamente valoran si el efecto de la combinación es mayor o menor que el de cada uno de los analgésicos utilizados de forma individual. Por lo general, estos estudios evalúan únicamente la analgesia y pocos de ellos analizan también los efectos indeseables. Por tanto, utilizando este protocolo, sólo se puede concluir que existe sinergia cuando uno de los fármacos estudiados no produce analgesia “per sé”, pero al asociarlo a un analgésico convencional el efecto obtenido es mayor que el de éste último administrado de forma aislada. Tal es el caso del estudio de Weinbroum y cols.²³⁹ en el que se evalúa en pacientes intervenidos de hernia inguinal la analgesia postoperatoria obtenida mediante una PCA, con morfina sola o combinada con flumazenil en el “cassette” de la bomba de infusión. En este estudio, el consumo de morfina disminuyó significativamente con la adición de flumazenil, siendo la valoración del dolor similar en ambos grupos. Sin embargo, este tipo de diseño no permite cuantificar el tipo de interacción o cual puede ser la proporción más adecuada en la combinación.

Otro aspecto que contribuye a establecer las características de las combinaciones de analgésicos utilizadas empíricamente en humanos, son las revisiones sistemáticas. Estos documentos muestran la eficacia de diferentes analgésicos administrados por distintas vías (predominantemente por vía sistémica), comparando los efectos cuando los analgésicos se utilizan solos o en combinación, a dosis fijas, en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio moderado-intenso^{143,240}. En las revisiones sistemáticas se ha utilizado como parámetro de eficacia el NNT (“number needed to treat”), que define el número de pacientes que se han de tratar con una dosis fija (única) de un analgésico para obtener en un paciente un alivio del dolor de al menos el 50 %. Una de las combinaciones mejor estudiadas ha sido la de paracetamol y codeína¹⁴³; los resultados muestran que utilizando 60 mg de codeína el NNT es de 18, mientras que con 600 mg de paracetamol el NNT es de 5.0; y cuando se combinan en una proporción 1:1 (en base a su potencia analgésica) el NNT disminuye alcanzando un valor de 3.1. Sin embargo, si bien se demuestra que la administración conjunta de paracetamol y codeína mejora considerablemente el efecto analgésico, se desconoce el tipo de interacción entre los fármacos. El mismo tipo de análisis puede ser aplicado para establecer el tipo de interacción respecto a los efectos indeseables de las combinaciones de fármacos. En este sentido, recientemente Edwards y cols.²⁴¹ han comparado la eficacia analgésica y los efectos indeseables de la combinación de paracetamol y tramadol, solos o asociados, en un modelo de dolor dental post-extracción del tercer molar. Los resultados obtenidos muestran que la combinación disminuye el NNT con respecto a cualquiera de los dos analgésicos administrados de forma individual, pero con un incremento en la incidencia de efectos indeseables.

En humanos se han realizado numerosos estudios combinando analgésicos por vía espinal, basándose en la demostración de una interacción sinérgica en distintos modelos animales. Así, por ejemplo, asociaciones que son sinérgicas en animales tienen un efecto meramente aditivo en humanos; entre ellas destacan las combinaciones de opioides y clonidina (Eisenach y

cols.)²²⁷, opioides y anestésicos locales (Kopacz y cols.)²⁴², y la de opioides más antagonistas NMDA (Tan y cols.)²⁴³. Este hecho muestra la imposibilidad de extrapolar los resultados experimentales (animales) a la clínica humana, y a la vez refleja la dificultad para establecer el tipo de interacción entre analgésicos en humanos.

Como se ha descrito, hasta el momento los métodos utilizados en humanos para analizar las interacciones entre analgésicos han sido rudimentarios, o sencillamente inadecuados para establecer la presencia de sinergia o antagonismo. Sin embargo, el nuevo método descrito en el presente trabajo permite de una forma sencilla y precisa, determinar y cuantificar el tipo de interacción entre dos fármacos analgésicos administrados por vía endovenosa. En nuestro estudio hemos evaluado la interacción entre dos fármacos basándonos en los requerimientos de analgésicos necesarios para alcanzar una EVA < 3. El uso de la PCA endovenosa nos permitió cuantificar las dosis de cada uno de los analgésicos utilizados (individualmente y en combinación), para alcanzar el mismo nivel de analgesia (EVA < 3). El método de la PCA aunque no es muy preciso para determinar la eficacia analgésica²²⁹, es el único disponible para poder establecer de forma objetiva los requerimientos de fármacos analgésicos. Por otra parte, para poder utilizar este método en el estudio de una interacción, se ha de demostrar primero que la administración individual de cada uno de los analgésicos es capaz de producir una analgesia eficaz (EVA < 3). En nuestro estudio hemos utilizado una escala visual analógica o EVA (figura 9), método ampliamente aceptado para la evaluación del dolor postoperatorio²⁴⁴⁻²⁴⁵. En el presente trabajo todas las pacientes refirieron una intensidad de dolor similar antes de iniciar el tratamiento (TAR) y en cada uno de los momentos o tiempos de evaluación a lo largo de las 24 horas de duración del mismo. Nuestros resultados corroboran las observaciones publicadas por otros autores respecto al grado o nivel de analgesia obtenido mediante el método de la PCA endovenosa. Es decir que cuando los pacientes se administran analgésicos mediante PCA, se alcanzan niveles de intensidad del

dolor en reposo similares y uniformes (aproximadamente valores de EVA < 3), no obteniendo valores menores pese a disponer de más analgésicos en la bomba de PCA. Aparentemente, una vez que el paciente alcanza un nivel de analgesia que considera satisfactorio no intenta una completa eliminación del dolor^{181,246}.

El hecho de que con todas las combinaciones utilizadas en el estudio se alcanzase el mismo nivel de efecto (EVA < 3), nos permitió utilizar el método de los isobolos para establecer el tipo de interacción. Como ya se ha expuesto en la sección de Material y métodos, los isobogramas son representaciones gráficas de las dosis requeridas (de cada fármaco individualmente y de sus combinaciones) para producir el mismo nivel de efecto. En nuestro estudio las pacientes determinan ellas mismas el nivel de efecto, es decir se administran analgésicos mediante PCA hasta que obtienen una analgesia efectiva (EVA<3). Esto nos permite conocer las dosis requeridas de los fármacos individualmente y combinados para obtener el mismo efecto, y a partir de estos datos determinar el tipo de interacción.

La utilización de isobogramas para el análisis de las interacciones tiene múltiples ventajas, entre ellas que permiten una evaluación estadística de los resultados, lo cual no es posible cuando se utilizan otros métodos, como por ejemplo el de Chou y Chou¹⁹¹. Sin embargo, los isobogramas también presentan limitaciones, como el hecho de que los resultados obtenidos sólo son aplicables a una determinada combinación y nivel de efecto, y no son extrapolables a otras posibles combinaciones, ni a otros niveles de efecto de los mismos fármacos (Puig y cols.)²²⁶, a menos que sean evaluados específicamente. Por estos motivos el uso de más de un método de análisis para establecer la presencia de una interacción entre dos o más fármacos es aconsejable, debido a la variabilidad en los resultados que pueden obtenerse¹⁹⁷.

Utilización de la PCA endovenosa en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio

Nuestro trabajo experimental se basa en el uso del método analgésico de PCA endovenosa para el control o tratamiento del dolor postoperatorio. La introducción de este método se ha postulado que ha introducido mejoras considerables en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio¹⁷⁷. Sin embargo, cuando se compara con métodos de administración convencionales (pautas fijas adecuadas), el único factor que mejora de forma significativa es la satisfacción del paciente²⁴⁷. Así, los estudios de Lehmann y cols.²⁴⁷ muestran que el 76 % de los pacientes prefieren la PCA respecto a métodos tradicionales, y que el 57 % desearían seguir conectados a una bomba de PCA al finalizar el tratamiento. Tan solo un 9 % preferían que la administración de los analgésicos la llevase a cabo directamente enfermería. Walder y cols.²⁴⁸ han publicado recientemente un meta-análisis sobre la eficacia y seguridad de la PCA con opioides en el tratamiento del dolor postoperatorio, según el cual el 89.7 % de los pacientes prefieren el método de PCA respecto a la administración intramuscular.

En cuanto a la calidad de la analgesia que se obtiene utilizando este método, es aparentemente superior con la PCA, pero solo en el caso de que los pacientes estén informados y bien seleccionados, y que se lleve a cabo un seguimiento exhaustivo del tratamiento realizado¹⁷²⁻²⁴⁸. Otros parámetros evaluados respecto al método de PCA como el consumo de analgésicos, la duración de la estancia hospitalaria, y la incidencia de efectos indeseables, no muestran diferencias con respecto a métodos tradicionales¹⁷⁸⁻²⁴⁸. Por otra parte, si bien la utilización de este método permite un ahorro en el tiempo que enfermería dedica al tratamiento del dolor postoperatorio⁹⁴⁻⁹⁷, globalmente la PCA es más cara debido a los costes del material⁹⁷. Rittenhouse y cols.²⁴⁹ realizaron una evaluación económica del tratamiento analgésico tras histerectomía abdominal, comparando la utilización de opioides administrados mediante PCA o por vía intramuscular. Pese a no incluir en la valoración el

precio de la bomba de PCA, el coste de este método fue significativamente mayor que la administración intramuscular.

En relación con los analgésicos utilizados en el método de PCA endovenosa el más utilizado es la morfina, mientras que cuando se utiliza la vía epidural (PCEA) habitualmente se administra un anestésico local como la bupivacaina, asociado con frecuencia a un opioide. Por lo general cuando se utiliza PCA endovenosa no se suelen administrar combinaciones de analgésicos, lo que constituye un aspecto innovador del presente estudio; tan solo se suele asociar algún fármaco con propiedades antieméticas (droperidol, ondansetrón, metoclopramida).

Para poder utilizar combinaciones de analgésicos con el método de PCA es necesario que las propiedades farmacocinéticas de los fármacos asociados sean similares, en especial el inicio del efecto analgésico y la duración de acción; ya que algunos de los parámetros que se han de programar en la bomba de PCA, como el intervalo de cierre y las dosis de los bolos, se realizan teniendo en cuenta sobre todo estas dos propiedades. Por tanto, si ambos analgésicos no tienen características similares, no se puede realizar una correcta programación, o se ha de hacer sólo en función de uno de ellos, despreciando las características del otro, con las posibles consecuencias de pérdida de eficacia y posible incremento de los efectos secundarios. En nuestro estudio los analgésicos utilizados tramadol y metamizol, cumplen estos requisitos ya que poseen características similares (tabla XIII). Así, la vida media de eliminación ($t_{1/2\beta}$), que se correlaciona clínicamente con la duración de acción, es de 3.8 ± 0.36 h para el tramadol¹⁰¹ y de 3.2 ± 0.8 h para el MAA, principal metabolito del metamizol¹¹⁸. Además de la similitud en las características farmacocinéticas, los fármacos que se combinan tienen que ser compatibles químicamente y que no precipiten.

Por tanto, la PCA endovenosa utilizada en este estudio es un método adecuado para el tratamiento del dolor post-histerectomía abdominal, y nos

permite determinar las dosis necesarias de fármacos (en nuestro caso tramadol, metamizol y sus combinaciones) para obtener una analgesia efectiva.

Utilización del tramadol y el metamizol como analgésicos después de la histerectomía abdominal

Diversos estudios han analizado la analgesia obtenida con tramadol o metamizol para el tratamiento del dolor tras histerectomía abdominal, así como los efectos indeseables. Torres y cols.²⁵⁰ compararon ambos fármacos administrados individualmente mediante PCA, en la que se programó una perfusión basal y bolos a demanda de la paciente. En este estudio no existieron diferencias entre tramadol y metamizol respecto al alivio del dolor, ni en el número de bolos administrados. La dosis total administrada en 24 horas fue de 516 mg en el grupo que recibió tramadol, dosis que es comparable a la utilizada por nuestras pacientes (435 mg). En el grupo que recibió metamizol la dosis utilizada fue de 11.504 mg, dosis muy superior a la nuestra (5.349 mg). Existen tres motivos que justifican las diferencias en las dosis administradas con respecto a nuestro estudio: en primer lugar tanto para la dosis de carga como para la perfusión basal de la PCA se consideró una relación de potencia entre tramadol y metamizol de 1:20, la cual es muy alta si se tiene en cuenta los datos publicados previamente por Lehmann¹⁰⁹ y que son similares a los utilizados en nuestro estudio, en los que esta relación es de aproximadamente 1:12. En segundo lugar la perfusión basal pautada por Torres y cols. fue aparentemente excesiva, como lo demuestra el hecho de que el número de bolos administrados no superó como media los 4 durante las 24 horas de duración del estudio; por tanto las dosis administradas dependieron más de la perfusión basal pautada por los investigadores, que de los requerimientos de analgesia de las pacientes. Por último, para el tratamiento de las náuseas y vómitos se administró ondansetrón, fármaco antagonista de los receptores 5-HT₃; con respecto a este punto recientemente De Witte y cols.²⁵¹ han

demostrado que la administración simultánea de tramadol y ondansetrón disminuye el efecto analgésico del primero; la razón de este hecho es que al ser el ondansetrón un antagonista de los receptores 5-HT₃ inhibiría parte del efecto analgésico del tramadol debido al incremento en los niveles de serotonina y noradrenalina a nivel del sistema nervioso central¹⁰³⁻¹⁰⁶. Por tanto los requerimientos de tramadol pudieron estar ligeramente incrementados al utilizar ondansetrón en la mayor parte de pacientes estudiadas. Para evitar este problema, en nuestro estudio hemos utilizado metoclopramida para el tratamiento de las náuseas y vómitos, ya que no se ha demostrado que este fármaco modifique el efecto analgésico ni de tramadol ni de metamizol.

En resumen podemos afirmar que para poder evaluar interacciones de analgésicos en humanos, tanto de forma cualitativa como cuantitativa, es condición indispensable estudiar el efecto de cada uno de los fármacos utilizados de forma aislada. Además se han de analizar diferentes combinaciones de ambos analgésicos, ya que el tipo de interacción entre ambos agentes puede no mantenerse constante a todos los niveles de efecto²⁵². Idealmente el número de combinaciones a estudiar debería ser el mayor posible, aunque los resultados obtenidos solo se podrían aplicar a cada una de las combinaciones estudiadas, y no a otras posibles. Sin embargo, este modelo obliga a estudiar un gran número de pacientes, en muchos de los cuales no se alcanzaría una analgesia satisfactoria. La utilización de la PCA nos ha permitido garantizar una analgesia efectiva para el tratamiento del dolor postoperatorio tras histerectomía abdominal, y además ha posibilitado establecer las dosis necesarias de cada analgésico administrado individualmente o en combinación, para a partir de las mismas, poder determinar el tipo de interacción.

Interacción entre el tramadol y el metamizol respecto a su efecto analgésico. Evaluación del tipo de interacción utilizando isobogramas e índices de interacción.

Intensidad del dolor tras histerectomía abdominal

Como se ha mencionado anteriormente para poder aplicar el método del isobograma con nuestro modelo para estudiar las interacciones en humanos, es necesario que el efecto obtenido sea siempre el mismo. En nuestro caso el efecto valorado fue la intensidad del dolor mediante una EVA, la cual no mostró diferencias entre los diferentes grupos de tratamiento a lo largo del estudio (figura 30).

El dolor fue intenso al inicio del tratamiento (TAR) alcanzando valores de entre 8 y 7.2 (escala 0 a 10), situándose en torno a 3 a las dos horas de inicio de los diferentes tratamientos. Esta elevada intensidad del dolor en el postoperatorio inmediato refleja el hecho de no haber iniciado la analgesia en el periodo intraoperatorio, como es práctica habitual en la actualidad. En esta línea, se han realizado diversos estudios para analizar la eficacia de una analgesia “pre-emptive” en histerectomías abdominales: infiltrando la incisión quirúrgica con anestésicos locales, administrando ketamina endovenosa o paracetamol por vía rectal, e instilando anestésicos locales intraperitoneales. En ninguno de ellos se ha podido demostrar un efecto “pre-emptive”, incluso con la administración de un antagonista de los receptores NMDA como la ketamina²⁵³, lo que está en consonancia con lo expuesto en el apartado 4.1. de esta tesis.

La elevada intensidad del dolor en el postoperatorio inmediato, en comparación con los valores posteriores, posibilitó que existiesen unas diferencias mayores en la EVA entre el valor basal (antes de iniciar el tratamiento) y los valores sucesivos obtenidos en los diferentes momentos de evaluación; este hecho nos permitió utilizar un rango de valores más amplio

para determinar el efecto de los fármacos individualmente y de sus combinaciones. A partir de la cuarta hora del estudio la intensidad del dolor se mantuvo en todos los grupos en valores de EVA inferiores a 3 (entre 1 – 3), hasta la finalización del estudio, sin llegar a 0, pese a no agotar las pacientes toda la medicación contenida en los cassettes de las bombas de PCA. Estos resultados coinciden con los de otros estudios realizados tras histerectomía abdominal utilizando sistemas de PCA, donde los niveles de intensidad del dolor en reposo se situaban en torno a 20-30 (EVA: 0 a 100)¹⁸².

La intensidad del dolor y por tanto el consumo de analgésicos, fue elevada principalmente en las primeras horas del postoperatorio. Puesto que el fármaco que se utiliza con mayor frecuencia mediante PCA endovenosa es la morfina, para comparar nuestros resultados con otros estudios se debe tener en cuenta que la equivalencia entre la morfina y el tramadol es aproximadamente de 1:10¹⁰⁹. Así, en nuestro estudio, el consumo medio de tramadol (administrado de forma individual) durante las primeras doce horas fue de 30.5 mg/h; esta dosis sería por tanto equivalente a los $3 \pm 1,8$ mg/h de morfina obtenidos en un estudio realizado con PCA tras histerectomía abdominal¹⁸². Sin embargo en otro estudio en el que se analiza el consumo de morfina durante un intervalo mayor (primeras 24 horas del postoperatorio)¹⁸¹, el consumo de morfina (70 ± 6.2 mg) equivalente a una dosis de tramadol de 717 mg fue por tanto mayor que el tramadol consumido en nuestro estudio (435 mg). Uno de los posibles motivos para explicar las diferencias en las dosis con respecto a otros estudios, es la variación en la ansiedad preoperatoria de estas pacientes. Así Kain y cols.¹⁸⁵ analizaron en el preoperatorio algunas variables psicológicas asociadas a la ansiedad y el estrés, en pacientes programadas para histerectomía, observando que valores elevados en estas variables se asociaban a un incremento del dolor tanto en el postoperatorio inmediato, como en las salas de hospitalización. Teniendo en cuenta que las variables psicológicas no fueron analizadas en nuestro estudio y que varían en función del entorno sociocultural, una menor ansiedad preoperatoria y/o unas menores

expectativas en cuanto al control del dolor, podrían explicar el menor consumo de analgésicos en nuestras pacientes.

Los resultados de nuestro estudio muestran también que la intensidad del dolor tras histerectomía abdominal disminuye de forma espontánea con el tiempo, como lo demuestra la disminución en el consumo de analgésicos (miligramos por hora) a lo largo del estudio (tabla XXVII). Es decir, cada vez se requirieron dosis menores de analgésicos para mantener el mismo nivel de analgesia (EVA < 3). Esta disminución en el consumo fue especialmente acentuada a partir de la cuarta hora de tratamiento. Tan sólo se incrementó levemente el consumo durante el último intervalo (21^a - 24^a horas) con respecto al intervalo previo (13^a - 20^a horas), lo que probablemente se explica por que éste intervalo coincidía habitualmente con el descanso nocturno, mientras que el periodo de 21^a - 24^a horas, correspondía a las primeras horas del día siguiente y por tanto con un incremento en la actividad física. Al respecto tenemos que destacar que aunque en el diseño inicial del estudio estaba prevista la evaluación periódica del dolor con la movilización (utilizando la escala de Anderson²³³) esta variable no se recogió de forma adecuada por lo que se excluyó del análisis en los resultados.

En resumen, el dolor tras histerectomía abdominal es intenso sobre todo durante las primeras cuatro horas del postoperatorio, disminuyendo progresivamente de forma espontánea a largo de las primeras 24 horas del postoperatorio.

Análisis de la interacción utilizando isobogramas e índices de interacción

Una vez cumplida la premisa de que en cada uno de los momentos de evaluación el efecto obtenido con todos los tratamientos fue el mismo, se pudo analizar el tipo de interacción a partir de las dosis consumidas (tabla

XXVI). En el presente estudio hemos utilizado combinaciones de tramadol y metamizol en tres diferentes proporciones (1:0.3, 1:1, y 1:3). Aunque en principio al plantear un estudio de interacciones entre fármacos éstos se pueden emplear combinados en cualquier proporción, el modo más adecuado de diseñar este tipo de experimentos es seleccionar diferentes combinaciones que cubran todo un amplio rango de proporciones, con el fin de obtener datos que nos permitan demostrar (o no) una posible interacción entre ambos.

Para las tres combinaciones evaluadas en nuestro estudio el análisis isoblográfico reveló la presencia de sinergia tan sólo para la proporción 1:1 y a partir de la cuarta hora de evaluación (tabla XXIX), momento que coincide con la obtención de valores de EVA inferiores a 3. Para el resto de combinaciones los valores obtenidos no mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la aditividad, demostrado sumación de los efectos analgésicos.

La evaluación de la interacción entre los fármacos también se llevó a cabo calculando los índices de interacción (I.I.) para cada una de las combinaciones. El I.I. es un factor matemático multiplicador, que indica el grado de reducción o incremento de las dosis requeridas al utilizar una determinada combinación con respecto a los fármacos utilizados por separado, con el fin de obtener el mismo efecto (EVA < 3 en nuestro estudio). Por ejemplo, un valor de I.I. = 0.5, indicaría que los fármacos en la combinación necesitan la mitad de la dosis esperada para producir el mismo efecto o dicho de otro modo, que la combinación es el doble de potente con respecto a lo teóricamente esperado²¹³. Los I.I. obtenidos en nuestros resultados muestran que la combinación de tramadol y metamizol en proporción 1:1, es sinérgica para el efecto analgésico en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio tras histerectomía abdominal. Por otra parte, reafirman la idea de que las combinaciones que se emplean en la actividad clínica diaria no debieran utilizarse de forma empírica, sino que se deberían

estudiar para conocer cual es la combinación más adecuada para el objetivo que se pretende.

Mecanismos de la interacción

Respecto a cuales pueden ser los mecanismos que justifiquen la existencia de esta sinergia entre el tramadol y el metamizol, el primer factor a considerar es que ambos analgésicos tienen diferentes y complejos mecanismos de acción. De esta forma podríamos asumir que si bloqueamos la transmisión del dolor por diferentes mecanismos, el efecto podría ser mayor que el esperado, apareciendo en esta caso sinergia.

El tramadol y su metabolito M1 producen antinocicepción al unirse a receptores opioides μ y bloqueando la recaptación de monoaminas (noradrenalina y serotonina) a nivel del SNC, potenciando así la actividad de vías inhibitorias que modulan la transmisión nociceptiva en el asta posterior de la médula espinal (Raffa y cols., 1992)¹⁰³. El metamizol es un analgésico con efectos anti-inflamatorios débiles, y con mecanismos de acción que aparentemente también activan vías descendentes antinociceptivas (Vanegas y cols.)²⁵⁴ y bloquean la síntesis de prostaglandinas a nivel del SNC (Campos y cols.)²⁵⁵. Podemos, por tanto, plantear la hipótesis de que la activación simultánea de vías monoaminérgicas por ambos fármacos podría ser la responsable de la interacción sinérgica. Otra posible explicación puede estar en la existencia de una inhibición de las ciclooxigenasas por parte de metamizol, la activación de receptores opioides μ por tramadol, y la consecuente inducción de fosfolipasa A₂, potenciando a continuación la vía de la 12-lipooxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico. Algunos de los metabolitos resultantes (ácido 12-hidroperoxieicosatetraenoico: 12-HPETE) activan canales de potasio voltaje dependiente a nivel presináptico, lo que produce la inhibición en la liberación de transmisores excitatorios (Vaughan y cols., Williams y cols., Christie y cols.)²⁵⁶⁻²⁵⁸. Así, cuando se

combinan tramadol y metamizol, la transmisión nociceptiva puede bloquearse por dos mecanismos que modifican el metabolismo del ácido araquidónico: la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (metamizol) y la formación de metabolitos que reducen la liberación de transmisores excitatorios (tramadol). Sin embargo, esta hipótesis que justifica la sinergia entre AINEs y opioides, no explica de forma definitiva nuestros resultados. También se ha demostrado que el metamizol induce la liberación de opioides endógenos en la médula espinal (Hernandez y cols.)²⁶⁰. Por tanto ambos estudios sugieren que la posible interacción observada implica al sistema opioide. Otros trabajos muestran que el metamizol potencia los efectos antinociceptivos de la morfina en el “writhing test” (Taylor y cols.)²⁵⁹ o “modelo de contracciones abdominales”, utilizado para evaluar en animales de experimentación (ratas o ratones) el dolor visceral inducido tras la inyección intraperitoneal de una sustancia irritante; estos trabajos sugieren que el componente opioide agonista- μ del tramadol podría ser el responsable de la interacción sinérgica con el metamizol. Sin embargo no disponemos de momento de una explicación inequívoca para explicar la sinergia observada entre los fármacos estudiados.

Con el objeto de corroborar los resultados obtenidos en humanos y completar aspectos que no se pudieron llevar a cabo en nuestro estudio, como la elaboración de curvas dosis-respuesta para el efecto analgésico, realizamos un estudio similar en un modelo de dolor visceral en rata²²⁰. Aunque los resultados obtenidos en experimentación animal han de ser interpretados con cautela y no pueden ser extrapolados a humanos, existe un elevado grado de similitud en los procesos fisiológicos de los distintos mamíferos. Este hecho queda reflejado en el paralelismo de los resultados obtenidos por nuestro grupo en humanos y en la rata. En este estudio se valoró la interacción de tramadol y metamizol para abolir las contracciones abdominales producidas por la administración intraperitoneal de una sustancia irritante (“writhing test”). Se realizaron curvas dosis-respuesta para el tramadol y el metamizol individualmente, y combinados en las mismas

proporciones utilizadas en humanos. El análisis isoblográfico reveló la presencia de sinergia ($p < 0.01$) a un nivel de respuesta del 80 % en las tres combinaciones estudiadas. Sin embargo, al nivel de efecto del 50 % sólo la combinación 1:1 presentó una interacción sinérgica ($p < 0.01$) mientras que para el resto de combinaciones y niveles de efecto antinociceptivo (20%), los resultados fueron aditivos²²⁰. Además observamos que en combinaciones en las cuales la proporción de tramadol era elevada (75%), el efecto del tramadol fue casi totalmente antagonizado (más del 70 %) por la administración simultánea de naloxona; sin embargo las mismas dosis de naloxona, no modificaron el efecto antinociceptivo de aquellas combinaciones con una elevada proporción de metamizol²²⁰. De esta forma, el análisis del efecto de la naloxona sobre las diferentes combinaciones, demostró que éste fármaco fue capaz de antagonizar la analgesia de la combinación que contenía tres veces más tramadol TRM:MTZ (1:0.3) en un 65 %, de la combinación TRM:MTZ (1:1) en un 15 %, sin mostrar ningún efecto sobre la combinación TRM:MTZ (1:3). Sin embargo, esto únicamente demuestra que la naloxona sólo antagoniza el efecto del tramadol en cada combinación, pero no modifica el efecto analgésico incrementado (sinergia) inducido por la administración simultánea de ambos fármacos. Este hecho excluye que la interacción se produzca incrementando el efecto opioide de la combinación. Por tanto no hay una explicación simple para justificar la interacción entre ambos fármacos, ni para explicar el cambio en el tipo de interacción según el nivel de efecto, aunque es un hecho frecuente en muchas interacciones descritas hasta el momento.

Por lo que se refiere a la combinación de tramadol y metamizol, no existen otros estudios que hayan investigado anteriormente la combinación en modelos de nocicepción en animales. Sí que se ha demostrado sinergia en experimentación animal con otras combinaciones de analgésicos. Así, Malmberg y cols.²⁶¹ analizaron la interacción al administrar en rata (vía intratecal) morfina junto a diferentes tipos de analgésicos: ketorolaco (AINE), ST-91 (agonista $\alpha 2$), U50488H (agonista κ) o L-PIA (agonista A1 adenosina).

El análisis isobolográfico de las interacciones tan sólo mostró sinergia para la combinación morfina-ketoroloco, tanto en la fase aguda como en la fase tardía del test de la formalina. En el mismo sentido, la asociación de morfina con ketorolaco o con inhibidores selectivos de la COX-1 y COX-2, mostró una acción sinérgica en un modelo de dolor neuropático en rata, con respecto al efecto antialodínico (Lashbrook y cols.)²⁶². También las asociaciones por vía espinal, de opioides y clonidina (Plummer y cols.)²⁶³, y de opioides con anestésicos locales (Saito y cols.)²⁶⁴, han mostrado un efecto analgésico sinérgico.

En resumen, los resultados obtenidos en experimentación animal apoyan la utilización de opioides combinados con analgésicos no opioides, en especial por vía espinal. Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento en humanos no habían sido capaces de corroborar la presencia de una interacción sinérgica. Con el modelo utilizado en nuestro estudio hemos podido demostrar en humanos la existencia de sinergia entre el tramadol y el metamizol, interacción que ha podido ser posteriormente también demostrada en un modelo de dolor visceral en rata. La interacción entre ambos analgésicos puede tener diferentes mecanismos, que podrían implicar al sistema opioide, las vías monoaminérgicas y la inhibición de la síntesis de prostaglandinas; aunque no disponemos de datos suficientes para determinar cual o cuales de ellos son los causantes de la interacción.

Interacción entre el tramadol y el metamizol respecto a la “eficacia analgésica”.

Isobogramas tridimensionales en base a la “eficacia analgésica”

En los últimos años se ha introducido en el ámbito del tratamiento del dolor el concepto de “eficacia analgésica”, definida habitualmente como una mejoría del 50 % en la evaluación del dolor con respecto al inicio del

tratamiento²⁶⁵. Nosotros hemos aplicado este concepto para así poder distribuir a las pacientes en dos grupos con respecto al efecto analgésico: aquellas con una mejoría del dolor igual o superior al 50 %, y aquellas que se beneficiaron en menor grado del tratamiento (mejoría < 50 %). De esta forma la eficacia del tratamiento pudo ser expresada como la proporción de pacientes en cada grupo que experimentaron un alivio del dolor ≥ 50 %. La relación entre el número de pacientes con un alivio del dolor ≥ 50 % y las dosis necesarias para producir dicho efecto, permitió establecer curvas dosis-respuesta correspondientes a la eficacia analgésica; de forma similar se pudieran obtener curvas dosis-respuesta para los efectos indeseables. En ambos casos el análisis de los resultados nos permitió determinar las dosis eficaces (DE₂₀, DE₅₀ y DE₈₀) utilizando el método de Litchfield y Wilcoxon²³⁵.

Para las tres combinaciones evaluadas en nuestro estudio el análisis isoblográfico reveló la presencia de sinergia ($p < 0.05$) tan sólo para la proporción 1:1 y para los niveles de eficacia del 50 y del 80 %. El resto de combinaciones no mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la aditividad (tabla XXXII). La evaluación de la eficacia analgésica permitió representar de forma tridimensional la interacción entre el tramadol y el metamizol para las diferentes combinaciones y niveles de eficacia estudiados. La comparación de los planos de la eficacia analgésica que se muestran en la figura 46 (eficacia analgésica teórica) y en la figura 47 (eficacia analgésica experimental) nos permite observar como las dosis necesaria para producir el mismo nivel de eficacia disminuyen en el plano experimental a partir de niveles de efecto del 50 % y de forma más acentuada por encima del 80 %.

También se calcularon los I.I. para cada una de las combinaciones y para cada uno de los niveles de eficacia. La significación estadística de los índices de interacción se realizó mediante el test “t de Student”, comparando para cada combinación las dosis necesarias para obtener cada uno de los niveles de eficacia analizados, con las dosis teóricas aditivas. El análisis de los valores de I.I. obtenidos con las combinaciones 1:0.3 y 1:3, al 20, 50 y 80 %

de eficacia mostró que no existió interacción, siendo por tanto combinaciones aditivas. La combinación 1:1 de TRM:MTZ presentó al 20 % de eficacia un valor de I.I. inferior a la unidad, este valor significaría en principio la presencia de sinergia, pero las diferencias con respecto a las dosis teóricas aditivas no fueron estadísticamente significativas. Por último, al 50 y 80 % de eficacia analgésica la combinación 1:1 mostró valores de I.I. inferiores a uno, siendo significativamente diferentes de la unidad ($p < 0.05$), por lo que se demuestra que esta combinación es sinérgica para niveles de eficacia del 50 y 80 %.

Método de Chou y Chou

Los resultados del estudio también fueron utilizados para analizar la interacción mediante el método desarrollado por Chou y Chou²³⁶, basado en los coeficientes de Hill y la ley de acción de masas. Para ello también se elaboraron curvas dosis-respuesta a partir del nivel de eficacia analgésica (porcentaje de pacientes con una mejoría del dolor ≥ 50 %). A diferencia de los isobogramas, que permiten establecer la presencia de interacciones independientemente de la naturaleza y mecanismo de acción de los fármacos, el método de Chou y Chou asume el cumplimiento de una serie de premisas previas. Entre ellas tienen especial relevancia: la existencia de una relación dosis-respuesta del mismo tipo para cada uno de los fármacos por separado y que el coeficiente de correlación lineal, r , que relaciona los parámetros de la ecuación que define la relación, sea > 0.85 en experimentos *in vivo*. Los resultados experimentales obtenidos en nuestro trabajo cumplen todos y cada uno de estos requisitos.

Otra diferencia del método de Chou y Chou con respecto a los isobogramas, es que no permite la evaluación estadística de los resultados, en cambio permite predecir *tendencias* de tipos de interacción que pueden ser probadas con posterioridad. El hecho de que no permita la comparación estadística, constituye un serio problema, puesto que impide que pueda ser

utilizado como método único para demostrar la presencia de una interacción. Al utilizar el método de Chou y Chou observamos que en la representación gráfica de los resultados (índice de combinación respecto a eficacia analgésica) se aprecia (figura 52) que las tres combinaciones de analgésicos siguen un comportamiento similar en cuanto a su evolución, ya que al aumentar el nivel de eficacia el índice de combinación disminuye paulatinamente; sin embargo la única combinación que muestra una sinergia clara es la 1:1, incluso a niveles de eficacia bajos. Los resultados de la evaluación de la interacción obtenidos por este método de análisis son similares a los obtenidos previamente con los isobogramas y los índices de interacción. De esta forma las combinaciones 1:0.3 y 1:3, presentan un efecto aditivo al ser evaluadas con cada uno de los métodos descrito. También los resultados obtenidos con la combinación 1:1 son similares cuando se aplican ambos métodos de análisis, si bien con el método del isobograma se puede demostrar una acción sinérgica a niveles de eficacia del 50 y 80 %, pero no al nivel del 20 %.

Si comparamos los índices de interacción (isobograma) e índices de combinación (Chou y Chou) obtenidos para la *eficacia* analgésica, con los índices de interacción obtenidos para el *efecto* analgésico, observamos que la sinergia para la eficacia analgésica que se produce para niveles del 50 y 80 %, se corresponde con la sinergia para el efecto analgésico ($EVA < 3$). Este dato reafirma también la validez de los resultados y del método aplicado.

Equipotencia analgésica entre el tramadol y el metamizol

La relación de potencia analgésica entre el tramadol y el metamizol, la analizamos a partir de las curvas dosis-respuesta para la eficacia analgésica. Basándonos en las mismas pudimos obtener los valores de DE_{20} , DE_{50} y DE_{80} , que fueron para el tramadol de 96, 148 y 288 miligramos; y para el metamizol de 1152, 1909 y 3955 miligramos. Aunque las curvas dosis-respuesta de

ambos son muy similares entre sí, los valores de sus pendientes son diferentes. Esto implica que la relación de potencias que existe entre ellos no se mantiene idéntica en los diferentes niveles de efecto, aumentando ligeramente la potencia relativa del tramadol a medida que aumenta el nivel de efecto. En concreto, el tramadol es 12, 12.9 y 13.7 veces más potente que el metamizol al 20 %, 50 % y 80 % de efecto, respectivamente. Por tanto, al 20 y 50 % de efecto estos datos son similares a los obtenidos en diversos estudios en los que se ha comparado el consumo de ambos analgésicos mediante PCA tras el mismo tipo de intervención (equipotencia de 1:12)¹⁰⁹. Sin embargo esta relación de potencia analgésica entre el tramadol y el metamizol difiere de la obtenida por nuestro grupo en la rata cuando se utilizó el “writhing test”, ya que la potencia relativa del tramadol con respecto al metamizol también se incrementa progresivamente a medida que lo hace el efecto, pero lo hace de una forma mucho más acentuada (1:5, 1:11.2 y 1:25.8 para los niveles de efecto 20 %, 50 % y 80 % respectivamente²²⁰). Este hecho puede estar en relación con el mayor efecto antinociceptivo de los opioides (tramadol), respecto a los AINEs, sobre el dolor visceral⁶. Por esta razón al ser el dolor provocado ratas de tipo predominantemente visceral, se pondría en evidencia una mayor eficacia del tramadol a niveles de efecto elevados (ED₈₀). En cambio en el dolor post-histerectomía, que es una mezcla de dolor visceral y somático (lesión de la pared abdominal por la incisión) existen pocas diferencias en cuanto a la potencia relativa de ambos fármacos.

A partir de los presentes resultados podemos concluir que para obtener una analgesia completa (o casi completa) requerida en la práctica clínica diaria (DE₈₀ o superior), se debe considerar una equipotencia analgésica entre tramadol y metamizol cercana a 1:14, en lugar de la 1:12 aceptada hasta el momento.

Interacción entre el tramadol y el metamizol respecto a los efectos indeseables.

Efectos indeseables

Para la evaluación de los efectos indeseables se registró el número de pacientes que presentaron cada uno de los efectos secundarios analizados (nauseas, vómitos, sedación, prurito, cefalea y dolor en el punto de venoclisis). A causa de la baja incidencia de los mismos y al reducido número de pacientes (aproximadamente $n = 20$, por grupo experimental), tan solo se pudo analizar de forma individual la incidencia de náuseas y vómitos, ya que hubiese sido necesario un mayor número de pacientes para el análisis independiente de cada uno de los demás efectos indeseables.

En nuestras pacientes, la incidencia de nauseas-vómitos fue muy elevada, así en el grupo de pacientes que recibieron únicamente tramadol fue del 33.3 %, superior al 16 % (global) registrado en la literatura¹⁰¹⁻¹⁰⁸. Sin embargo, nuestros resultados son similares a los obtenidos en otros estudios en los que se ha utilizado el tramadol para el tratamiento del dolor tras histerectomía abdominal. Así en el estudio de Torres y cols.²⁵⁰ la incidencia de nauseas-vómitos tras la administración de tramadol fue del 42.1 %. En otro estudio de Ollé FG y cols.²⁶⁶ en que se comparo el tramadol con el ketorolaco para analgesia postoperatoria en histerectomías abdominales, la incidencia de nauseas-vómitos con tramadol fue del 38 %. Por otra parte también la incidencia de nauseas-vómitos fue elevada en el grupo de pacientes que recibieron únicamente metamizol, un 28.6 %, similar al 20.2 % registrado en el estudio de Torres y cols.²⁵⁰.

Aunque habitualmente la aparición de nauseas-vómitos es mayor con opioides que con AINEs, en nuestro estudio la incidencia fue elevada con todos los tratamientos, y aunque fue superior en los grupos que recibieron una mayor proporción de tramadol las diferencias no fueron estadísticamente

significativas. Esta alta incidencia, probablemente está en relación con el hecho conocido de que la cirugía ginecológica presenta “per sé” una elevada incidencia de náuseas y vómitos, fenómeno que parece relacionado con factores hormonales²⁶⁷.

La sedación fue el otro efecto indeseable que pudimos observar en el estudio. Para su evaluación se utilizó la escala de Ramsey²³⁴, considerando que las pacientes presentaban sedación cuando se obtenían valores ≥ 4 (escala de 1 - 6). En este sentido hay que considerar que esta escala es más adecuada para evaluar pacientes en estado crítico (cuidados intensivos, reanimación), por lo que probablemente hubiese sido más adecuado aplicar la escala OAA/S²⁶⁸ que es más sensible para discriminar el nivel de sedación en pacientes postoperados o programados para pruebas de exploración diagnóstica (colonoscopias, broncoscopias, etc.). La incidencia de sedación para cada uno de los analgésicos utilizados de forma individual fue del 10 %, cifra cercana a la descrita en la literatura tanto para el tramadol (7.1 %) ¹⁰⁸ como para el metamizol (6.9 %) ¹¹⁸. En el caso del metamizol, se ha sugerido que la sedación estaría relacionada con un efecto a nivel supraespinal¹²¹.

Análisis de la interacción

Para la evaluación de la interacción respecto a los efectos indeseables, se construyeron curvas dosis-respuesta para cada uno de los tratamientos. Utilizamos el número total de efectos indeseables acumulados en el tiempo y las dosis acumuladas de cada fármaco (tramadol y metamizol), en cada uno de los momentos de evaluación. De esta forma pudimos obtener los valores de las DE₂₀, DE₅₀ y DE₈₀ (tabla XXXV) que fueron comparados con los valores teóricos aditivos (tabla XXXVI) para obtener los índices de interacción (tabla XXXVII). Este análisis reveló la presencia de sinergia ($p < 0.05$) para los efectos indeseables para la combinación 1:1, a todos los niveles de efecto (20, 50 y 80 %). Con la combinación 1:3 y para un nivel de efecto del 80 %,

se demostró la presencia de antagonismo ($p < 0.05$), es decir cuando el tramadol y el metamizol se combinaron en esta proporción disminuyó de forma significativa la incidencia de efectos indeseables. Para el resto de combinaciones y niveles de efecto (efectos indeseables) estudiados, los valores obtenidos no mostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la aditividad. Respecto a la interacción de los efectos indeseables es interesante mencionar, que en el modelo de dolor visceral en rata, nuestro grupo ha podido demostrar la presencia de antagonismo entre el tramadol y el metamizol sobre la inhibición del tránsito gastrointestinal²⁶⁹.

Al comparar los resultados obtenidos sobre la eficacia analgésica y la incidencia en la aparición de efectos indeseables, se observa el mismo tipo de interacción para las combinaciones 1:1 y 1:0.3. De esta forma, al evaluar la combinación 1:1 observamos que existe sinergia tanto para la analgesia como para los efectos indeseables, mientras que la combinación 1:0.3 muestra aditividad para ambos efectos. Sin embargo, al utilizar la combinación 1:3 el comportamiento es diferente, puesto que se observa sumación (aditividad) de efectos para la analgesia en todos los niveles de efecto, y en cambio para los efectos indeseables, la combinación tiende al antagonismo a medida que aumenta el nivel de efecto evaluado, siendo el nivel de antagonismo estadísticamente significativo al alcanzar el 80 %.

Índice terapéutico

Para considerar la repercusión que estos datos tienen en la práctica clínica se analizó el índice terapéutico (I.T.), que resulta de la relación entre las dosis que originan la aparición de los efectos indeseables y las dosis necesarias para la obtención de los efectos beneficiosos (analgesia). La combinación TRM:MTZ que presentó un índice terapéutico más bajo fue la 1:0, es decir aquella en la que el tramadol fue utilizado como analgésico único, mientras que el índice terapéutico más elevado se obtuvo al utilizar la

combinación 1:3. En general se observó un incremento en el I.T. al aumentar la proporción de metamizol en la combinación; de esta forma la combinación TRM:MTZ 1:3 mostró un I.T.= 3,34 para niveles de efecto del 80 %; sin embargo el grupo que recibió solo metamizol (0:1) presentó un I.T. inferior (I.T. = 2,15). Por tanto la mejor combinación de TRM:MTZ para obtener analgesia efectiva y un escaso número de efectos indeseables es la combinación 1:3. Sin embargo hay que recordar que el escaso número de pacientes incluidas en el estudio y baja incidencia de efectos indeseables, nos obligaron a una evaluación global de estos efectos, por lo que las conclusiones respecto al I.T. deben ser consideradas con cautela. Sería necesario evaluar un mayor número de pacientes aplicando este mismo protocolo, con el fin de poder establecer la incidencia de cada uno de estos efectos indeseables de forma independiente.

Los resultados del presente trabajo demuestran por tanto, que utilizando una PCA endovenosa se puede establecer el tipo de interacción entre dos fármacos analgésicos que produzcan un efecto similar (EVA < 3 en nuestro estudio). Los resultados muestran también que la interacción entre el tramadol y el metamizol es sinérgica tanto para la analgesia como para los efectos indeseables cuando los fármacos se administran en una proporción de 1:1.

VI. Conclusiones

CONCLUSIONES

1. El tipo de interacción entre el tramadol y el metamizol combinados en distintas proporciones (1:1, 1:0.3, 1:3) ha sido demostrado evaluando los requerimientos de analgésicos (administrados mediante PCA endovenosa), necesarios para obtener el mismo nivel de efecto (EVA < 3). La evaluación de los resultados utilizando diferentes métodos de análisis valida la idoneidad del protocolo.
 2. Existe una interacción sinérgica entre el tramadol y el metamizol cuando se administran combinados en una proporción 1:1 en base a su potencia analgésica. Sin embargo, el efecto analgésico de las combinaciones 1:0.1 y 1:3 fue aditivo. El tipo de interacción fue el mismo cuando se utilizaron los tres métodos de análisis: isobogramas, índices de interacción y el método de Chou y Chou.
 3. El tramadol y el metamizol interaccionan de forma sinérgica respecto a la aparición de efectos indeseables cuando se administran combinados en una proporción 1:1, en todos los niveles de efecto estudiados (20 %, 50 % y 80 %). La proporción 1:3 para un nivel de efecto del 80 % demostró una interacción de tipo antagonista. El resto de proporciones y niveles de efectos estudiados mostraron un efecto aditivo.
 4. El dolor tras histerectomía abdominal es intenso en el postoperatorio inmediato, en especial durante las primeras cuatro horas del postoperatorio. Posteriormente disminuye de forma espontánea y progresiva.
-

5. El tramadol administrado mediante PCA endovenosa permitió obtener una analgesia eficaz (EVA < 3) en pacientes intervenidas de histerectomía abdominal. La dosis media utilizada en 24 horas fue de 435 miligramos, siendo los efectos indeseables más habituales las nauseas y vómitos, que aparecieron en un 33.3 % de las pacientes.

 6. El metamizol administrado mediante PCA endovenosa permitió obtener una analgesia eficaz (EVA < 3) en pacientes intervenidas de histerectomía abdominal. La dosis media utilizada en 24 horas fue de 5.349 miligramos, siendo los efectos indeseables más habituales las nauseas y vómitos, con una incidencia global del 28.6 %.

 7. En base a la eficacia analgésica del tramadol y el metamizol en el tratamiento del dolor tras histerectomía abdominal, el tramadol es 12, 12.9 y 13.7 veces más potente que el metamizol a niveles de efecto del 20 %, 50 % y 80 %, respectivamente.
-

VII. Anexos

HOJA DE INFORMACION A LA PACIENTE

En este documento puede haber palabras que usted no entienda. Por favor, pida a su médico que le explique cualquier palabra o información que usted no comprenda.

Título del estudio

Asociación de tramadol y metamizol administrados mediante PCA en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio.

Introducción

Usted debe ser sometida a una histerectomía abdominal. Se trata de una intervención de cirugía mayor, consistente en abrir la pared abdominal para luego extraer el útero y en caso necesario también los ovarios.

El trabajo del anestesiólogo consiste en proporcionarle anestesia y además mantener el correcto funcionamiento de su organismo (pulmones, corazón, etc.) durante la operación. Usted recibirá anestesia general con respiración artificial y en todo momento se le controlaran los latidos del corazón y los pulmones.

Una vez finalizada la intervención y cuando usted se encuentre ya despierta, en la Sala de Recuperación se le conectará a un suero un aparato que contendrá analgésicos y que usted podrá administrarse apretando una tecla del mismo.

Objetivos y metodología

Se trata de un estudio diseñado para evaluar la interacción al asociar dos analgésicos distintos para el tratamiento del dolor tras histerectomía abdominal, administrados por un sistema denominado de PCA (Analgesia Controlada por el Paciente).

Durante la realización del estudio, los procedimientos y medicaciones que usted recibirá serán las que habitualmente se utilizan en nuestro hospital para este tipo de cirugía, efectuándose además:

Asignación aleatoria a uno de los siguientes tratamientos analgésicos:

Grupo 1: tramadol endovenoso

Grupo 2: metamizol endovenoso

Grupo 3: tramadol - metamizol en una relación 1:1

Grupo 4: tramadol - metamizol en una relación 1:0.3

Grupo 5: tramadol - metamizol en una relación 1:3

Beneficios y efecto secundarios:

Como beneficios esperamos un mejor control del dolor.

Por otra parte, se han descrito algunos efectos secundarios, como: náuseas, vómitos, prurito, siendo siempre reversibles.

Confidencialidad de los registros:

Los autores del estudio podrán utilizar los datos obtenidos para publicaciones en prensa científica o divulgativa, manteniendo la confidencialidad de la procedencia de esta información.

Compensación en caso de lesión

Si a consecuencia de su participación en el estudio sufriera usted cualquier tipo de lesión atribuible al mismo, estará usted cubierta por una póliza de seguro de responsabilidad civil a cargo del presupuesto destinado para el mencionado protocolo.

Con quién se ha de contactar en caso de duda:

Contactar con el Dr. Antonio Montes, investigador responsable del estudio o con la Dra. Puig; en su ausencia, cualquier miembro del Servicio de Anestesiología podrá responder a sus preguntas respecto a las características del estudio.

En cualquier caso su participación es voluntaria y puede suspenderla en cualquier momento, sabiendo que estará permanentemente protegida tanto en la asistencia médica como en los tratamientos que fueran necesarios.

Consentimiento por escrito

Nº de protocolo

Título del estudio: Asociación de tramadol y metamizol administrados mediante PCA en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio.

Yo.....he leído la información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente información sobre el estudio. He hablado con el Dr.....

Comprendo que los autores del estudio podrán revisar mis registros médicos durante el estudio y que mantendrán la confidencialidad de esta información.

Comprendo que mi participación es absolutamente voluntaria y que puedo retirarme del estudio:

- 1- Cuando quiera
- 2- Sin tener que dar explicaciones
- 3- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

.....
Firma del paciente: Fecha:

.....
Firma del médico: Fecha:

VIII. Bibliografia

BIBLIOGRAFIA

1. **Puig MM, Montes A, Marrugat J.** Treatment of postoperative pain in Spain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45 (4): 465-70.
 2. Classification of chronic pain. Merskey H, Bogduk N (eds). IASP Press, Seattle, 1994: 210.
 3. **Cerveró F, Laird JMA.** Fisiología del dolor. En: Aliaga L. Baños JE, Barutell C, et al (eds). Tratamiento del dolor: teoría y práctica. Barcelona, MCR 1995: 9-25.
 4. **Dickenson AH.** Pharmacology of pain transmission and control. En: Gebhart GF, Hammond DL, Jensen T (eds). Proceedings of the 8th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management, IASP Press, Seattle, 1996: 113-21.
 5. **Yaksh TL.** Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 329-37.
 6. **Cervero F, Laird J.** Visceral pain. *Lancet* 1999; 353: 2145-8.
 7. **Schaible HG, Grubb BD.** Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain* 1993; 55: 5-54.
 8. **Willis WD.** Central plastic responses to pain. En: Gebhart, Hammond DL, Jensen TS (eds). Proceedings of the 7th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management, Vol 2. Seattle, IASP Press 1994: 301-24.
 9. **Sorkin LS.** Basic pharmacology and physiology of acute pain processing. En: Wallace MS, Dunn JS, Yaksh T (Eds). *Anesthesiology Clinics of North America*, Saunders Company, Philadelphia, 1997; 15 (2): 235-49.
 10. **Casey KL.** Forebrain mechanisms of nociception and pain: analysis through imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7668-74.
 11. **Villanueva L, Nathan PW.** Multiple pain pathways. En: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z (eds). *Progress in Pain Research and Management* Vol 16, 2000; IASP Press, Seattle, 371-86.
 12. **Price DD.** Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 2000; 288: 1769-72.
-

-
13. **Rang HP, Bevan S, Dray A.** Nociceptive peripheral neurons: cellular properties. En: Wall PD, Melzack R (eds). *Textbook of pain*, 1994; Churchill Livingstone, New York, 57-78.
 14. **Dray A, Urban L, Dickenson AH.** Pharmacology of chronic pain. *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15: 190-7.
 15. **Mason P.** Central mechanisms of pain modulation. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 9: 436-41.
 16. **Wood JN, Akopian AN, Cesare P, Ding Y, Garcia R, Heath M, Liapi A, Malik-Hall M, Nassar M, Okuse K, Ravenall S, Rufian O, Souslova V, Sukumaran M.** The primary nociceptor: special functions, special receptors. En: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z (eds). *Progress in Pain Research and Management Vol 16*, 2000; IASP Press, Seattle, 47-62.
 17. **Szabo C.** Physiological and pathophysiological roles of nitric oxide in the central nervous system. *Brain Res Bull* 1996; 41: 131-41.
 18. **Eisenach J.** Update on spinal cord pharmacology of pain. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997; 110: 124-6.
 19. **Anbar M, Gratt BM.** The role of nitric oxide in the physiopathology of pain. *J Pain Sytom Manage* 1997; 14: 225-54.
 20. **Janicki PK, Jeske-Janicka M.** Relevance of nitric oxide in pain mechanisms and pain management. *Current Review of Pain* 1998; 2(4): 211-6.
 21. **Calixto JB, Cabrini DA, Ferreira J, Campos MM.** Kinins in pain and inflammation. *Pain* 2000, 87: 1-5.
 22. **Stein C.** Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg* 1993; 76: 182-91.
 23. **Basbaum AI.** Spinal mechanisms of acute and persistent pain. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 59-67.
 24. **Dickenson AH.** NMDA receptor antagonists as analgesics. En: Fields HL, Liebeskind JC (eds). *Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain: new concepts and critical issues. Progress in pain research and management, Vol 1.* Seattle: IASP Press, 1994: 173-87.
 25. **Yaskh TL, Hua XY, Kalcheva I, Nozaki-Taguchi N, Marsala M.** The spinal biology in humans and animals of pain states generated by persistent small afferent input. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7680-6.
-

-
26. **Alvares D, Fitzgerald M.** Building blocks of pain: the regulation of key molecules in spinal sensory neurones during development and following peripheral axotomy. *Pain* 1999, S6: S71-S85.
 27. **Sturge WA.** The phenomena of angina pectoris and their bearing upon the theory of counter irritation. *Brain* 1883; 5: 492-510.
 28. **Woolf CJ.** Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 306: 686-8.
 29. **Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R.** Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-85.
 30. **Woolf CJ, Salter MW.** Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765-8.
 31. **Reichling DB, Levine JD.** The primary afferent nociceptor as pattern generator. *Pain* 1999; Suplemento 6:103-9.
 32. **Morisett V, Nagy F.** Ionic basis for plateau potentials in deep dorsal horn neurons of the rat spinal cord. *J Neurosci* 1999; 19(17): 7309-16.
 33. **Ali Z, Meyer A, Campbell JN.** Secondary hyperalgesia to mechanical but not heat stimuli following a capsaicin injection in hairy skin. *Pain* 1996; 68(2-3): 401-11.
 34. **Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A.** Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41(9):1124-32.
 35. **Lu WY, Xiong ZG, Lei S, Orser BA, Dudek E, Browning MD, MacDonald JF.** G-protein-coupled recG-protein-coupled receptors act via protein kinase C and Src to regulate NMDA receptors. *Nat Neurosci* 1999; 2(4): 331-8.
 36. **Woolf CJ, Costigan M.** Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96(14): 7723-30.
 37. **DeGroot JF, Coggeshall RE, Carlton SM.** The reorganization of mu opioid receptors in the rat dorsal horn following peripheral axotomy. *Neurosci Lett* 1997; 233(2-3): 113-6.
-

-
38. **Kohama I, Ishikawa K, Kocsis JD.** Synaptic reorganization in the substantia gelatinosa after peripheral nerve neuroma formation: aberrant innervation of lamina II neurons by Abeta afferents. *J Neurosci* 2000; 20(4): 1538-49.
 39. **Loeser JD, Melzack R.** Pain: an overview. *Lancet* 1999; 353: 1607-9.
 40. **Carr DB, Goudas LC.** Acute pain. *Lancet* 1999; 353 (9169): 2051-8.
 41. **Allvin R, Brasseur L, Crul B, Dhal J, Lehmann K, Nicosia F, Puig MM, Rawal N, Richards S, Wheatley R.** European Minimum Standarts for the Management of Postoperative Pain. EuroPain Task Force. Pegasus Helthcare Intl, UK, 1998.
 42. **Bonica JJ.** Postoperative pain. En: Bonica JJ. The management of pain. Philadelphia: Lea and Febiger; 1990: 461-80.
 43. **Dahl JB, Rosenberg J, Hansen BL, Hjortso NC, Kehlet H.** Differential analgesic effects of low dose epidural morphine and morphine-bupivacaine at rest and during mobilization after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1992; 74: 362-5.
 44. **Benedetti C, Bonica JJ, Belluci G.** Phathophysiology and therapy of postoperative pain: a review. In: Benedetti C, Chapman CR, Moricca G, eds. Advances in pain research and therapy. New York: Raven Press; 1984: 373-407.
 45. **Grossman SA, Schidler VL.** Skills of medical students and house officers in prescribing narcotic medications. *J Med De* 1985; 60: 552-7.
 46. **Alloza JL.** El tratamiento del dolor agudo: estudio comparativo entre dos hospitales generales de España y EUA. *Farm Clin* 1986; 3: 40-53.
 47. **Carr DB, Miaskowski C, Dedrick SC, Williams GR.** Management of perioperative pain in hospitalized patients: a national survey. *J Clin Anesth* 1998; 10 (1): 77-85.
 48. **Nolli M, Apolone G, Nicosia F.** Postoperative analgesia in Italy. National survey on the anaesthetist's beliefs, opinions, behaviour and techniques in postoperative pain control in Italy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 573-80.
 49. **Bowman JM.** Perception of surgical pain by nurses and patients. *Clinical Nursing Research* 1994; 3: 69-76.
 50. **Teske K, Daut RL, Cleeland CS.** Relationships between nurses' observations and patients' self-reports of pain. *Pain* 1983; 16: 289-96.
-

-
51. **Olden AJ, Jordan ET, Sakima NT, Grass JA.** Patients' versus nurses' assessments of pain and sedation after Cesarean section. *Journal of Obstetric, Gynecologic and Neonatal Nursing* 1995; 24:137-41.
 52. **Katz J, Melzack R.** Measurement of pain. *Surg Clin North Am* 1999; 79 (2): 231-52.
 53. **Benhamou D.** Evaluation de la douleur postopératoire. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998; 17: 555-72.
 54. **Dauber A, Ure BM, Neugebauer E, Schmitz S, Troidl H.** The incidence of postoperative pain on surgical wards. Results of different evaluation procedures. *Anaesthetist* 1993; 42: 448-54.
 55. **Wilder-Smith CH, Schuler L.** Postoperative analgesia: pain by choice? The influence of patient attitudes and patient education. *Pain* 1992; 50: 257-62.
 56. **Semple P, Jackson IJB.** Postoperative pain control. A survey of current practice. *Anaesthesia* 1991; 46: 1074-6.
 57. **Sinatra RS.** Acute pain management and acute pain services. En: Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds). *Neural blockade in clinical anaesthesia and management of pain*, 3ª edición. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
 58. **Bessey PQ.** Metabolic response to critical illness. In: Wilmore DW, Cheung LY, Harken AH, Holcroft JW, Meakins DW, Cheung LY, Harken AH, Holcroft JW, Meakins JL, eds. *Scientific American Surgery*. New York: Scientific American Inc, 1995; 1-31.
 59. **Kehlet H.** Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997; 78(5): 606-17.
 60. **Jones JG.** The future of anaesthesia. En: Keneally JP, Jones MR (ed). 150 years on: a selection of papers presented at the 11th World Congress of Anaesthesiologists. Londres: World Federation of Societies of Anesthesiologists, 1996.
 61. **Desborough JP, Hall GM.** Modification of the hormone and metabolic response to surgery by narcotics and general anaesthesia. *Clinical Anaesthesiology* 1989; 3: 317-35.
 62. **Liu S, Carpenter RL, Neal JM.** Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995; 82: 1474-506.
 63. **Kehlet H.** General versus regional anesthesia. In: Rogers M, Tinker J, Covino B, Longnecker DE, eds. *Principles and Practice of Anesthesiology*. St Louis: CV Mosby, 1993; 1218-34.
-

-
64. **Mangano DT.** Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990; 72: 153-84.
65. **Mangano DT.** Assessment of the patient with cardiac disease: an anesthesiologist's paradigm. *Anesthesiology* 1999; 91(5): 1521-6.
66. **Kehlet H.** Acute pain control and accelerated postoperative surgical recovery. *Surg Clin North Am* 1999; 79(2): 431-43.
67. **Rosenberg J, Kehlet H.** Does effective postoperative pain management influence surgical morbidity. *Eur Surg Res* 1999; 31(2): 133-7.
68. **Hall JC, Tarala RA, Hall JL, Mandar J.** A multivariate analysis of the risk of pulmonary complications after laparotomy. *Chest* 1991; 99: 923-7.
69. **Rezaiguia S, Jayr C.** Prevention of respiratory complications after abdominal surgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996; 15(5): 623-46.
70. **Mynster T, Jensen LM, Jensen FG, Kehlet H, Rosenberg J.** The effect of posture on late postoperative hypoxaemia. *Anaesthesia* 1996; 51:225-7.
71. **Bruelle P, Viel E, Eledjam JJ.** Bénéfices-risques et modalités de surveillance des différentes techniques et méthodes d'analgésie postopératoire. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998; 17: 502-26.
72. **Cerveró F.** Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. *Physiol Rev* 1994; 74: 95-138.
73. **Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC, Thirlby RC, Rupp SM, Shine TSJ, Feinglass NG, Metzger PP, Fulmer JT, Smith SL.** Effect of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology* 1995; 83: 757-65.
74. **Carr CS, Ling KDE, Boulus P, Singer M.** Randomized trial of safety and efficacy of immediate postoperative enteral feeding in patients undergoing gastrointestinal resection. *British Journal of Medicine* 1996; 312: 869-71.
75. **Thorn SE, Wickbom G, Philipson L, Leissner P, Watwill M.** Myoelectric activity in the stomach and duodenum after epidural administration of morphine or bupivacaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 773-8.
76. **Kehlet H, Nielsen HJ.** Impact of laparoscopic surgery on stress responses, immunofunction and risk of infectious complications – a review. *Journal of American College of Surgeons* 1997.
77. **Lennard TWJ, Shenton BK, Borzotta A.** The influence of surgical operations on components of the immune system. *Br J Surg* 1985; 72: 771-6.
-

-
78. **Tartter PI, Beck G, Fuchs K.** Determinants of hospital stay after modified radical mastectomy. *American Journal of Surgery* 1994; 168: 320-4.
 79. **Collier PK.** Are one-day admissions for carotid endarterectomy feasible ? *American Journal of Surgery* 1995; 170: 140-3.
 80. **Weingarten S, Riedinger M, Conner L, Siebens H, Varis G, Alter A, Ellrodt AG.** Hip replacement and hip hemiarthroplasty surgery: potential opportunities to shorten lengths of hospital stay. *American Journal of Medicine* 1994; 97: 208-13.
 81. **Engelman RM, Rousou JA, Flack JE, Deaton DW, Humprey CB, Ellison LH, Allmendinger PD, Owen SG, Pkow PS.** Fast-track recovery area of the coronary bypass patient. *Annals of Thoracic Surgery* 1994; 58: 1742-46.
 82. **Moiniche S, Bülow S, Hesselfeldt P, Hestback A, Kehlet H.** Convalescence and hospital stay after colonic surgery with balanced analgesia, early oral feeding and enforced mobilization. *European Journal of Surgery* 1995; 161: 283-8.
 83. **Basse L, Hjort Jakobsen D, Billesbolle P P, Werner M, Kehlet H.** A clinical pathway to accelerate recovery after colonic resection. *Ann Surg* 2000; 232(1): 51-7.
 84. **Kehlet H, Mogensen T.** Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. *Br J Surg* 1999; 86(2): 227-30.
 85. **Johnstone RE, Martinec CL.** Costs of anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 76: 840-8.
 86. **Dalton JA, Carlson J, Lindley C, Blau W, Youngblood R, Greer SM.** Clinical economics: calculating the cost of acute postoperative pain medication. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19(4): 295-308.
 87. **Perttunen K, Tasmuth T, Kalso E.** Chronic pain after thoracic surgery: a follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43(5): 563-7.
 88. **Sperry RJ.** Principles of economic analysis. *Anesthesiology* 1997; 86(5): 1197-205.
 89. **Jayr C.** Retentissements de la douleur postopératoire, bénéfices attendus des traitements. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998; 17: 540-54.
 90. **Shir Y, Frank SM, Brendler CB, Raja SN.** Postoperative morbidity is similar in patients anesthetized with epidural and general anesthesia for radical prostatectomy. *Urology* 1994; 44: 232-6.
-

-
91. **Trotter JP, Renhart SP, Katz RM, Glazier HS.** Economic assessment of ketorolac versus narcotic analgesia in postoperative pain management. *Clin Ther* 1993; 15: 938-48.
 92. **Major CP Jr, Greer MS, Russell WL, Roe SM.** Postoperative pulmonary complications and morbidity after abdominal aneurysmectomy: a comparison of postoperative epidural versus parenteral opioid analgesia. *Am Surg* 1996; 62(1): 45-51.
 93. **Ammar AD.** Postoperative epidural analgesia following abdominal aortic surgery: do the benefits justify the costs?. *Ann Vasc Surg* 1998; 12(4): 359-63.
 94. **Choiniere M, Rittenhouse BE, Perreault S, Chartrand D, Rousseau P, Smith B, Pepler C.** Efficacy and costs of patient-controlled analgesia versus regularly administered intramuscular opioid therapy. *Anesthesiology* 1998; 89(6): 1377-88.
 95. **Watcha M, White P.** Economics of anesthetic practice. *Anesthesiology* 1997; 86: 1170-96.
 96. **D'Haese J, Vanlersberghe C, Umbrain V, Camu F.** Pharmaco-economic evaluation of a disposable patient-controlled analgesia device and intramuscular analgesia in surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15(3): 297-303.
 97. **Ready L.** The economics of patient-controlled analgesia. En: Patient-Controlled Analgesia. Ferrante FM, Ostheimer G, Covino B. (eds). Blackwell Scientific Publications. Massachusetts 1990: 191-7.
 98. **Kehlet H, Werner M, Perkins F.** Balanced analgesia. What is it and what are its advantages in postoperative pain. *Drugs* 1999; 58(5): 793-7.
 99. **Feria M.** Fármacos analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. En: Flores J, eds. Farmacología humana. Masson, Barcelona 1998, 355-87.
 100. **Puig MM, Montes A.** Opioids: from receptors to clinical application. *Current Review of Pain* 1998; 2(4): 234-41.
 101. **Dayer P, Desmeules J, Collart L.** Pharmacology of tramadol. *Drugs* 1997; 53 Suppl 2: 18-24.
 102. **Tarradell R, Pol O, Farré M, Barrera E, Puig MM.** Respiratory and analgesic effects of meperidine and tramadol in patients undergoing orthopedic surgery. *Meth Find Clin Pharmacol* 1996; 18(3): 211-8.
-

-
103. **Raffa R, Friderichs E, Reimann W, Shank R, Codd E, Vaught J.** Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an atypical opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260:1-11.
 104. **Raffa R, Friderichs E, Reimann W, Shank R, Codd E, Vaught J, Jacoby HI, Selve N.** Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 331-40.
 105. **Hennies H, Friderichs F, Wilsmann K.** Effect of the opioid analgesic tramadol on inactivation of norepinephrine and serotonin. *Biochem Pharmacol* 1982; 31: 1654-5.
 106. **Driessen B, Reimann W.** Interaction of the central analgesic tramadol, with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain in vitro. *Br J Pharmacol* 1992; 105: 147-51.
 107. **Sindrup SH, Madsen C, Brosen K, Jensen TS.** The effect of tramadol in painful polyneuropathy in relation to serum drug and metabolite levels. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66(6): 636-41.
 108. **Scott LJ, Perry CM.** Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000; 60(1): 139-76.
 109. **Lehmann KA.** Le tramadol dans les douleurs aiguës. *Drugs* 1997; 53 Suppl 2: 18-24.
 110. **Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J.** Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 1992, 47: 291-6.
 111. **Ng KF, Tsui SL, Yang JC, Ho ET.** Increased nausea and dizziness when using tramadol for post-operative patient-controlled analgesia (PCA) compared with morphine after intraoperative loading with morphine. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15(5): 565-70.
 112. **Gardner JS, Blough D, Drinkard CR, Shatin D, Anderson G, Graham D, Alderfer R.** Tramadol and seizures: a surveillance study in a managed population. *Pharmacotherapy* 2000; 20(12): 1423-31.
 113. **Cicero TJ, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Muñoz A, Schnoll SH, Senay EC, Woody GE.** A postmarketing surveillance program to monitor ultram (tramadol hydrochloride) abuse in United States. *Drug Alcohol Depend* 1999; 57: 7-22.
-

-
114. **Insel PA.** Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. En: Hardman JG, Limbird LE, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill, New York 1998, 617-57.
 115. **Hawkey CJ.** COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999, 353(9149): 307-14.
 116. **Wolfe MM.** Future trends in the development of safer nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 105(5 A): 44S-52S.
 117. Experiència inicial de toxicitat dels AINE inhibidors de la COX-2. *Bulletí groc* 2000; 13(5): 17-20.
 118. **Levy M, Zylber-Katz E, Rosenkranz B.** Clinical pharmacokinetics of dipyrrone and its metabolites. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28(3): 216-34.
 119. **Shimada SG, Otterness IG, Stitt JT.** A study of the mechanism of action of the mild analgesic dipyrrone. *Agents Actions* 1994; 41: 188-92.
 120. **Aguirre-Bañuelos P, Granados-Soto V.** Evidence for a peripheral mechanism of action for the potentiation of the antinociceptive effect of morphine by dipyrrone. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1999; 42(2): 79-85.
 121. **Beirith A, Santos A, Rodrigues A, Creczynski-Pasa T, Calixto J.** Spinal and supraspinal antinociceptive action of dipyrrone in formalin, capsaicin and glutamate tests. Study of the mechanism of action. *Eur J Pharmacol* 1998; 345: 233-45.
 122. **Henry D, Lim LL-Y, García Rodriguez LA.** Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563-6.
 123. **Ready LB, Ashburn M, Caplan RA, Carr DB, Connis RT, Dixon CI, Hubbard L, Rice LJ.** Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: a report by the American Society of Anaesthesiologists Task Force on Pain Management, Acute Pain Section. *Anesthesiology* 1995; 82: 1071-81.
 124. **Carr DB, Jacox A, Chapman RC.** Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Department of Health and Human Services. Publication n° 92-0032. Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, 1992.
 125. **Crile GW.** The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association (shockless operation). *Lancet*, ii 1913: 7-16.
 126. **Wolf CJ, Wall PD.** Morphine-sensitive and morphine-insensitive actions of C-fibre input on the rat spinal cord. *Neurosci* 1986; 64: 221-5.
-

-
127. **Wall PD.** The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988; 33: 289-90.
 128. **McQuay HJ.** Pre-emptive analgesia. *Br J Anaesth* 1992; 69: 1-3.
 129. **McQuay HJ, Carroll D, Moore RA.** Postoperative orthopaedic pain; the effect of opiate premedication and local anaesthetic blocks. *Pain* 1988; 33: 291-5.
 130. **Kissin I.** Preemptive analgesia, why its effect is not always obvious. *Anesthesiology* 1996; 84: 1015-9.
 131. **Fletcher D.** Prévention de la douleur postopératoire. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998; 17: 622-32.
 132. **Filos KS, Vagianos CE.** Pre-emptive analgesia: how important is it in clinical reality?. *Eur Surg Res* 1999; 31: 122-32.
 133. **Eisenach JC.** Preemptive hyperalgesia, not analgesia ?. *Anesthesiology* 2000; 92: 308-9.
 134. **Fairbanks CA, Wilcox GL.** Acute tolerance to spinally administered morphine compares mechanistically with chronically induced morphine tolerance. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 1408-17.
 135. **Vinik HR, Kissin I.** Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans. *Anesth Analg* 1998; 86: 1307-11.
 136. **Mao JR, Price DD, Mayer DJ.** Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain* 1995; 62: 259-74.
 137. **Célèrier E, Rivat C, Jun Y, Laulin J-P, Larcher A, Reynier P, Simonnet G.** Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology* 2000; 92: 465-72.
 138. **Dahl JB, Rosenberg J, Dirkes WE, Mogensen T, Kehlet H.** Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. *Br J Anaesth* 1990; 64: 518-20.
 139. **Kehlet H, Dahl JB.** The value of "multimodal" or "balanced" analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048-56.
 140. **Solomon RE, Gebhart GF.** Synergistic anti-nociceptive interactions among drugs administered to the spinal cord. *Anesth Analg* 1994; 78: 1164-72.
 141. **Power I, Barratt S.** Analgesic agents for the postoperative period. Nonopioids. *Surg Clin N Am* 1999; 79: 275-95.
 142. **Kehlet H, Rung G, Callesen T.** Postoperative opioid analgesia: time for a reconsideration?. *J Clin Anesth* 1996; 8: 441-5.
-

-
143. **Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H.** Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systemic review. *Pain* 1997; 70: 193-201.
 144. **Schug SA, Sidebotham DA, McGuinnety M, Thomas J, Fox L.** Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. *Anesth Analg* 1998; 87: 368-72.
 145. **Fletcher D, Negre I, Barbin C, Francois A, Carreres C, Falgueirettes C, Barboteu A, Samii K.** Postoperative analgesia with iv paracetamol and ketoprofen combination after disc surgery. *Can J Anaesth* 1997; 44: 479-85.
 146. **Wiesenfeld-Hallin Z.** Combined opioid-NMDA antagonist therapies: what advantages do they offer for the control of pain syndromes?. *Drugs* 1998; 55:1-4.
 147. **Schmid RL, Sandler AN, Katz J.** Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; 82: 111-25.
 148. **Moiniche S, Mikkelsen S, Wetterslev J, Dahl JB.** A qualitative systemic review if incisional local anaesthesia for postoperative pain relief after abdominal operations. *Br J Anaesth* 1998; 81: 377-83.
 149. **Kehlet H, Pedersen JL.** Peripheral treatment of acute pain. En: Ashburn MA, Fine PG, Stanley TH, eds. Pain management and anesthesiology. Amsterdam: Kluver Academic Publishers, 1998: 103-8.
 150. **Romsing J, Moiniche S, Ostergaard D, Dahl JB.** Local infiltration with NSAIDs for postoperative analgesia: evidence for a peripheral analgesic action. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44(6): 672-83.
 151. **Picard PR, Tramèr MR, McQuay HJ, Moore A.** Analgesic efficacy of peripheral opioids (all except intra-articular): a qualitative systemic review of randomised controlled trials. *Pain* 1997; 72: 309-18.
 152. **Gentili M, Houssel P, Osman M, Henel D, Juhel A, Bonnet F.** Intra-articular morphine and clonidine produce comparable analgesia but the combination is not more effective. *Br J Anaesth* 1997; 79: 660-1.
 153. **Pedersen JL, Galle TS, Kehlet H.** Peripheral analgesic effects of ketamine in acute inflammatory pain. *Anesthesiology* 1998; 89: 58-66.
 154. **Johansson B, Hallerback B, Stubberod A, Janbu T, Edwin B, Glise H, Solhaug JH.** Preoperative local infiltration with ropivacaine for postoperative pain relief after inguinal hernia repair. A randomised controlled trial. *Eur J Surg* 1997; 163: 371-8.
-

-
155. **Reuben SS, Sklar J, El-Mansouri M.** The premitive analgesic effect of intraarticular bupivacaine and morphine after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 923-6.
 156. **Jin F, Chung F.** Multimodal analgesia for postoperative pain control. *J Clin Anesth* 2001; 13: 524-39.
 157. **Fraser HM, Chapman V, Dickenson AH.** Spinal local anesthetic actions on afferent evoked responses and wind-up of nociceptive neurones in the rat's spinal cord: combination with morphine produces marked potentiation of antinociception. *Pain* 1992; 49: 33-41.
 158. **Wheatley RG, Schug SA, Watson D.** Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth* 2001; 87: 47-61.
 159. **Wiebalck A, Brodner G, Van Aken H.** The effects of adding sufentanil to bupivacaine for postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anesth Analg* 1997; 85:124-9.
 160. **Liu SS, Allen HW, Olsson GL.** Patient-controlled epidural analgesia with bupivacaine and fentanyl on hospital wards. *Anesthesiology* 1998; 88: 688-95.
 161. **Rygnestad T, Borchgrevink PC, Eide E.** Postoperative epidural infusion of morphine and bupivacaine is safe on surgical wards. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 441: 868-76.
 162. **Curatolo M, Petersen-Felix S, Scaramozzino P, Zbinden AM.** Epidural fentanyl, adrenalina and clonidine as adjuvants to local anaesthetics for surgical analgesia: meta-analyses of analgesia and side-effects. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 910-20.
 163. **Curatolo M, Schnider TW, Petersen-Felix S, Weiss S, Signer C, Scaramozzino P, Zbinden AM.** A direct search procedure to optimize combinations of epidural bupivacaine, fentanyl, and clonidine for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 2000; 92(2): 325-37.
 164. **Basse L, Hjort Jakobsen D, Billesbolle P, Werner M, Kehlet H.** A clinical pathway to accelerate recovery after colonic resection. *Ann Surg* 2000; 232(1): 51-7.
 165. **Basse L, Madsen JL, Kehlet H.** Normal gastrointestinal transit after colonic resection using epidural analgesia, enforced oral nutrition and laxative. *Br J Surg* 2001; 88: 1498-500.
 166. **Roe BB.** Are postoperative narcotics necessary ?. *Arch Surg* 1.963; 87: 912-15.
 167. **Sechzer PH.** Objective measurement of pain. *Anesthesiology* 1.968; 29: 209-10.
-

-
168. **Sechzer PH.** Studies in pain with the analgesic-demand system. *Anesth Analg* 1.971; 50: 1-10.
169. **Etches RC.** Patient-Controlled Analgesia. *Surg Clin North Am* 1999; 79(2): 297-312.
170. **Ferrante FM.** Patient characteristics influencing effective use of patient-controlled analgesia. En: Ferrante FM, Ostheimer GW, Covino BG, eds. Patient-Controlled Analgesia. Massachusetts, Blackwell Scientific Publications, 1.990; 51-60.
171. **Ready LB.** PCA is effective for older patients-but are there limits? *Anesthesiology* 2000; 93: 597-8.
172. **Gabrielczyk MR.** Implementing PCA--the importance of information and control. *Anaesthesia* 1998; 53(10): 1028-30.
173. **Owen H, Plummer JL, Armstrong I, Mather LE, Cousins MJ.** Variables of patient-controlled analgesia: I bolus size. *Anaesthesia* 1989; 44: 7-10.
174. **Ginsberg B, Gil KM, Muir M, Sullivan F, Williams DA, Glas PSA.** The influence of lockout intervals and drug selection on patient-controlled analgesia following gynecological surgery. *Pain* 1995; 62: 95-100.
175. **Owen H, Szekely SM, Plummer JL, Cushnie JM, Mather LE.** Variables of patient-controlled analgesia: II concurrent infusion. *Anaesthesia* 1989; 44: 11-3.
176. **Langlade A.** Analgésie contrôlée par le patient. Bénéfices, risques, modalités de surveillance. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998; 17: 585-98.
177. **Miaskowski K, Crews J, Ready LB, Paul SM, Ginsberg B.** Anesthesia-based pain services improve the quality of postoperative pain management. *Pain* 1999; 80: 23-9.
178. **Ballantyne JC, Carr DB, Chalmes TC, Dean Keith BG, Angelillo IF, Mosteller F.** Postoperative patient-controlled analgesia: meta-analyses of initial randomized control trials. *J Clin Anesth* 1993; 5: 182-93.
179. **Lehmann KA.** Patient-Controlled Intravenous Analgesia for Postoperative Pain Relief. En "Advances in pain research and therapy". New York, Raven Press, 1.991; Vol 18: 481-503.
180. **Ashburn MA, Love G, Pace NL.** Respiratory-related critical events with intravenous patient-controlled analgesia. *Clin J Pain* 1994; 10: 52-6.
-

-
181. **Stanley G, Appadu B, Mead M, Rowbotham DJ.** Dose requirements, efficacy and side effects of morphine and pethidine delivered by patient-controlled analgesia after gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 1996; 76(4): 484-6.
 182. **Parker RK, Holtmann B, White PF.** Effects of a nighttime opioid infusion with PCA therapy on patient comfort and analgesic requirements after abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1992; 76: 362-7.
 183. **Lehmann KA.** Intravenous patient-controlled analgesia for post-operative pain management and research. En: Scherpereel P, Chauvin M, eds. *L'analgesie postopératoire*. JEPUP. Paris: Arnette; 1993: 213-40.
 184. **Morin C, Lund JP, Villarroel T, Clokie CM, Feine JS.** Differences between the sexes in post-surgical pain. *Pain* 2000; 85(1-2): 79-85.
 185. **Kain ZN, Sevarino F, Alexander GM, Pincus S, Mayes LC.** Preoperative anxiety and postoperative pain in women undergoing hysterectomy. A repeated-measures design. *J Psychosom Res* 2000; 49(6): 417-22.
 186. **Sinatra RS, Sevarino FB, Chung JH, Graf G, Paige D, Takla V, Silverman DG.** Comparison of epidurally administered sufentanil, morphine, and sufentanil-morphine combination for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 1991; 72: 522-7.
 187. **Makishima M, Shudo K, Honma Y.** Greater synergism of retinoic acid receptor (RAR) agonists with vitamin D3 than that of retinoid X receptor (RXR) agonists with regard to growth inhibition and differentiation induction in monoblastic leukemia cells. *Biochem Pharmacol* 1999; 57(5): 521-9.
 188. **Klastersky J, Zinner SH.** Synergistic combinations of antibiotics in gram-negative bacillary infections. *Rev Infect Dis* 1982; 4: 294-301.
 189. **Brennan TM, Taylor DL, Bridges CG, Leyda JP, Tysms AS.** The inhibition of human immunodeficiency virus type 1 in vitro by a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor MKC-442, alone and in combination with other anti-HIV compounds. *Antiviral Res* 1995; 26(2): 173-87.
 190. **Chou TC, Talalay P.** Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. *Adv Enzyme Regul* 1984; 22: 27-55.
 191. **Gilchrist WJ, Lee YC, Tam HC, Macdonald JB, Williams BO.** Prospective study of drug reporting by general practitioners for an elderly population referred to a geriatric service. *Br Med J* 1987; 294(6567): 289-90.
-

-
192. **May FE, Stewart RB, Cluff LE.** Drug interactions and multiple drug administration. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 322-8.
 193. **Lloyd OL.** Respiratory-cancer clustering associated with localised industrial air pollution. *Lancet* 1978; 1: 318-20.
 194. **Sear JW.** Drug biotransformation by the kidney: how important is it, and how much do we really know?. *Br J Anaesth* 1991; 67(4): 369-72.
 195. **Fedelli L, Meneghini L, Sangiovanni M, Scrollini F, Gori E.** Quantitative evaluation of joint drug action. En: De C Baker eds. *Toxicological Problems of Drug Combinations*. Excerpta Medica, Amsterdam 1971, 231-45.
 196. **Steel GG.** Terminology in the description of drug-radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 1145-50.
 197. **Berenbaum MC.** What is synergy?. *Pharmacol Rev* 1989; 41: 93-141.
 198. **Elashoff RM, Fears TR, Schneiderman MA.** Statistical analysis of a carcinogen mixture experiment. I. Liver carcinogens. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 509-26.
 199. **Calamari D, Alabaster JS.** An approach to theoretical models in evaluating the effects of mixtures of toxicants in the aquatic environment. *Chemosphere* 1980; 9: 533-8.
 200. **Lubin JH, Gaffey W.** Relative risk models for assessing the joint effects of multiple factors. *Am J Indust Med* 1988; 13: 149-67.
 201. **Fraser TR.** An experimental research on the antagonism between the actions of physostigma and atropia. *Proc Roy Soc Edin* 1870-1871; 7: 506-11.
 202. **Loewe S.** Über Kombinationswirkungen. VIII. Mitteilung. Wirkungen von Diäthylbarbitursäure-p-Kresotinsäure-Codeingemischen. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1927; 120: 41-7.
 203. **Snameski M.** Über kombinationswirkungen V. Mitteilung: Die Säugerherz Wirkung von strophanthus-digitalis-gemischen. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1926; 116: 147-57.
 204. **Nichols AC.** Bactericidal action of streptomycin-penicillin mixtures in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 1948; 69: 477-8.
 205. **Tverskoy M, Fleishman G, Bradley EL Jr, Kissin I.** Midazolam-thiopental anesthetic interactions in patients. *Anesth Analg* 1988; 67: 342-5.
-

-
206. **Miaskowski C.** Comments on the evaluation of drug interactions using isobolographic analysis and analysis of variance. *Pain* 1992; 51: 383-7.
207. **Tallarida RJ, Porreca F, Cowan A.** Statistical analysis of drug combinations for synergism. *Pain* 1992; 49: 93-7.
208. **Tallarida RJ, Stone DJ, Raffa RB.** Efficient designs for studying synergistic drug combinations. *Life Sci* 1997; 61: 417-25.
209. **Tallarida RJ.** Statistical analysis of drug combinations for synergism. *Pain* 1992; 49: 93-7.
210. **Tallarida RJ, Stone DJ, McCary JD, Raffa RB.** Response surface analysis of synergism between morphine and clonidine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 8-13.
211. **Norberg L, Wahlström G.** Anaesthetic effects of flurazepam alone and in combination with thiopental or hexobarbital evaluated with an EEG-threshold method in male rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1988; 292: 45-57.
212. **Gessner PK, Cabana BE.** A study of the interactions of the hypnotic effects and of the toxic effects of choral hydrate and ethanol. *J Pharmacol Exp Ther* 1970; 174: 247-59.
213. **Henle A.** Ueber creolin und seine wirksamen bestandtheile. *Arch f Hyg* 1889; 9: 188-222.
214. **Frei W.** Versuche über kombination von desinfektionsmitteln. *Z Hyg* 1913; 75: 433-96.
215. **Greco FA, Johnson DH, Hainsworth JD, Wolff SN.** Chemotherapy of small-cell lung cancer. *Semin Oncol Supp* 1985; 6: 31-7.
216. **Kissin I, Brown PT, Bradley EL.** Sedative and hypnotic midazolam-morphine interactions in rats. *Anesth Analg* 1990; 71: 137-43.
217. **Wessinger WD, Evans EB.** Modeling multiple agent interactions in behavioral pharmacology. *J Am Coll Toxicol* 1988; 7: 953-62.
218. **Norberg L, Wahlström G.** Interactions between hexobarbital and thiopental in male rats evaluated with an anaesthesia threshold. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986; 58: 96-104.
219. **Gessner PK.** Isobolographic analysis of interactions: an update on applications and utility. *Toxicology* 1995; 105: 161-79.
-

-
220. **Poveda R.** Efecto antinociceptivo de la asociación metamizol-tramadol en rata. Tesis doctoral. Departament de Farmacologia y Química Terapeútica, Facultat de Farmàcia. Universitat de Barcelona, 2001.
221. **Kissin I.** Interactions of intravenous anaesthetics: general principles. *Anaesthetic pharmacology review* 1995; 3: 90-101.
222. **Chou TC.** Derivation and properties of Michaelis-Menten type and Hill type equations for reference ligands. *J Theoret Biol* 1976; 39: 253-76.
223. **Puig MM, Pol O, Warner W.** Interaction of morphine and clonidine on gastrointestinal transit in mice. *Anesthesiology* 1996; 85: 1403-12.
224. **Yoon MH, Yaksh TL.** Evaluation of interaction between gabapentin and ibuprofen on the formalin test in rats. *Anesthesiology* 1999; 91: 1006-13.
225. **Solomon R, Gebhart GF.** Synergistic antinociceptive interactions among drugs administered to the spinal cord. *Anesth Analg* 1994; 78: 1164-72.
226. **Puig MM, Warner W, Pol O.** Intestinal inflammation and morphine tolerance alter the interaction between morphine and clonidine on gastrointestinal transit in mice. *Anesthesiology* 2000; 93: 219-30.
227. **Eisenach JC, D'Angelo R, Taylor C, Hood DD.** An isobolographic study of epidural clonidine and fentanyl after cesarean section. *Anesthesiology* 1994; 79: 285-90.
228. **Berenbaum MC.** Direct search methods in the optimisation of cancer chemotherapy regimens. *Br J Cancer* 1990; 61: 101-9.
229. **Woodhouse A, Ward ME, Mather LE.** Intra-subject variability in post-operative patient-controlled analgesia (PCA): is the patient equally satisfied with morphine, pethidine and fentanyl ?. *Pain* 1999; 80: 545-51.
230. **Larson CP.** Evaluation of the patient and preoperative preparation. *Clinical Anesthesia*. Editores: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Philadelphia, JB Lippincott 1997; 545-62.
231. **Buckley FP.** Anesthesia and obesity and gastrointestinal disorders. *Clinical Anesthesia*. Editores: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Philadelphia, JB Lippincott 1997; 1169-83.
232. **Mallanpati SR.** Clinical signs to predict difficult tracheal intubation (hypotosis). *Can Anaesth Soc J* 1983; 30: 316.
233. **Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA.** Studies pain rating scales. *Ann Rheum Dis* 1978; 37(4): 378-81.
-

-
234. **Hansen-Flaschen J, Cowen J, Polomano R.** Beyond the Ramsey scale: need for a validated measure of sedating drug efficacy in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1994; 22: 732-3.
235. **Tallarida RJ, Murray RB.** Manual of Pharmacologic Calculations with Computer Programs. New York: Springer, 1986.
236. **Chou J, Chou TC.** Dose-effect analysis with microcomputers. Cambridge, Elsevier-BIOSOFT 1987; 19-32.
237. **Eisenach JC.** Drug combination studies. Pain and updated review. 9th World Congress on Pain. Vienna 1999; 309-13.
238. **Ossipov MH, Harris S, Lloyd P, Messineo E.** An isobolographic analysis of the antinociceptive effect of systemically and intrathecally administered combinations of clonidine and opiates. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 255: 1107-16.
239. **Weinbroum AA, Weisenberg M, Rudick V, Geller E, Niv D.** Flumazenil potentiation of postoperative morphine analgesia. *Clin J Pain* 2000; 16(3): 193-9.
240. **Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H, Edwards J.** Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001547.
241. **Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA.** Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single -dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 121-30.
242. **Kopacz DJ, Sharrock NE, Allen HW.** A comparison of levobupivacaine 0.125 %, fentanyl 4 microg/mL, or their combination for patient-controlled analgesia after major orthopedic surgery. *Anesth Analg* 1999; 89(6): 1497-503.
243. **Tan PH, Kuo MC, Kao PF, Chia YY, Liu K.** Patient-controlled epidural analgesia with morphine or morphine plus ketamine for post-operative pain relief. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16(12): 820-5.
244. **Bodian CA, Freedman G, Hossain S, Eisenkraft JB, Beilin Y.** The visual analog scale for pain: clinical significance in postoperative patients. *Anesthesiology* 2001; 95: 1356-61.
245. **Dexter F, Chesnut DH.** Analysis of statistical test to compare visual analog scale measurements among groups. *Anesthesiology* 1995; 82: 896-902.
-

-
246. **Liu S, Carpenter RL, Mulroy MF, Weissman RM, McGill TJ, Rupp SM, Allen HW.** Intravenous versus epidural administration of hydromorphone. Effects on analgesia and recovery after radical retropubic prostatectomy. *Anesthesiology* 1995; 82: 682-8.
247. **Lehmann KA.** Patient-controlled analgesia: an efficient therapeutic tool in the postoperative setting. *Eur Surg Res* 1999; 31: 112-21.
248. **Walder B, Schafer M, Henzi I, Tramer MR.** Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45(7): 795-804.
249. **Rittenhouse BE, Choiniere M.** An economic evaluation of pain therapy after hysterectomy. Patient-controlled analgesia versus regular intramuscular opioid therapy. *Int J Technol Assess Health Care* 1999;15(3): 548-62.
250. **Torres LM, Rodriguez MJ, Montero A, Herrera J, Calderon E, Cabrera J, Porres R, de la Torre MR, Martinez T, Gomez JL, Ruiz J, Garcia-Magaz I, Camara J, Ortiz P.** Efficacy and safety of dipyron versus tramadol in the management of pain after hysterectomy: a randomized, double-blind, multicenter study. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26(2): 118-24.
251. **De Witte JL, Schoenmaekers B, Sessler DI, Deloof T.** The analgesic efficacy of tramadol is impaired by concurrent administration of ondansetron. *Anesth Analg* 2001; 92(5): 1319-21.
252. **Tallarida RJ.** Drug synergism: its detection and applications. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298: 865-72.
253. **Dahl V, Ernoe PE, Steen T, Raeder JC, White PF.** Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures?. *Anesth Analg* 2000; 90(6): 1419-22.
254. **Vanegas H, Tortorici V, Eblen-Zsjjur A, Vasquez E.** PAG-microinjected dipyron (metamizol) inhibits responses of spinal dorsal horn neurons to natural noxious stimulation in rats. *Brain Res* 1997; 6: 171-4.
255. **Campos C, de Gregorio R, García-Nieto R, Gago F, Ortíz P, Alemany S.** Regulation of cicloxygenase activity by metamizol. *Eur J Pharmacol* 1999; 378: 339-47.
256. **Vaughan CW, Ingram SL, Connor MA, Christie MJ.** How opioids inhibit GABA-mediated neurotransmission. *Nature* 1997; 390: 611-4.
257. **Williams JT.** Analgesia: The painless synergism of aspirin and opium. *Nature* 1997; 390: 557-9.
-

-
258. **Christie MJ, Vaughan CW, Ingram SL.** Opioids NSAIDs and 5-lipoxygenase inhibitors act synergistically in brain via arachidonic acid metabolism. *Inflamm Res* 1999; 48: 1-4.
259. **Taylor J, Mellström B, Fernaud I, Naranjo JR.** Metamizol potentiates morphine effects on visceral pain and evoked c-Fos immunoreactivity in spinal cord. *Eur J Pharmacol* 1998; 351: 39-47.
260. **Hernandez N, Vanegas H.** Antinociception induced by PAG-microinjected dipyrone (metamizol) in rats: involvement of spinal endogenous opioids. *Brain Res* 2001; 896(1-2): 175-8.
261. **Malmberg AB, Yaksh TL.** Pharmacology of the spinal action of ketorolac, morphine, ST-91, U50488H, and L-PIA on the formalin test and an isobolographic analysis of the NSAID interaction. *Anesthesiology* 1993; 79: 270-81.
262. **Lashbrook JM, Ossipov MH, Hunter JC, Raffa RB, Tallarida RJ, Porreca F.** Synergistic antiallodynic effects of spinal morphine with ketorolac and selective COX-1 and COX-2 inhibitors in nerve-injured rats. *Pain* 1999; 82(1): 65-72.
263. **Plummer JL, Cmielewski PL, Gourlay GK, Owen H, Cousins MJ.** Antinociceptive and motor effects of intrathecal morphine combined with intrathecal clonidine, noradrenaline, carbachol or midazolam in rats. *Pain* 1992; 49(1): 145-52.
264. **Saito Y, Kaneko M, Kirihara Y, Sakura S, Kosaka Y.** Interaction of intrathecally infused morphine and lidocaine in rats. Part I: Synergistic antinociceptive effects. *Anesthesiology* 1998; 89(6): 1455-63.
265. **McQuay H, Moore A.** Estimating relative effectiveness. En: McQuay H, Moore A. *An evidence-based resource for pain relief*. Oxford: Oxford medical publications; 1998: 19-31.
266. **Olle Fortuny G, Opisso Julia L, Oferil Riera F, Sanchez Pallares M, Calatayud Montesa R, Cabre Roca I.** Ketorolaco versus tramadol: estudio comparativo de la eficacia analgésica en el dolor postoperatorio tras histerectomía abdominal. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2000; 47(4): 162-7.
267. **Tramer MR.** A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part II. Recommendations for prevention and treatment, and research agenda. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45(1): 14-9.
-

268. **Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, Schwam EM, Siegel JL.** Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 244-51.
269. **Poveda R, Planas ME, Romero A, Sánchez S, Puig MM.** The anti-transit effects of tramadol are antagonised by the simultaneous administration of non-opioid analgesics. *X European Meeting*, Brugge Brussels, Dec 6-8, 2002. Online.
-