

COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD ANALGESICA CON USO DE AINES  
SOLOS Vs COMBINADOS EN PACIENTES SOMETIDOS COLECISTETOMIAS  
EN CENTROS HOSPITALARARIOS DE NEIVA

CATALINA TOVAR NARVAEZ

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACION EN ANESTESIOLOGIA Y REANIMACION  
NEIVA- HUILA  
2011

COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD ANALGESICA CON USO DE AINES  
SOLOS Vs COMBINADOS EN PACIENTES SOMETIDOS COLECISTETOMIAS  
EN CENTROS HOSPITALARARIOS DE NEIVA

CATALINA TOVAR NARVAEZ

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al titulo de Especialista en  
Anestesiología y Reanimación.

Asesor  
Dr. JESÚS HERNÁN TOVAR CARDOZO  
Especialista en Anestesiología y Reanimación.

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACION EN ANESTESIOLOGIA Y REANIMACION  
NEIVA- HUILA  
2011

Nota de aceptación:

-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----

-----  
Firma del presidente del jurado

-----  
Firma del jurado

-----  
Firma del jurado

Neiva, Noviembre del 2011

## DEDICATORIA

*A Dios por todas las oportunidades que me ha dado.  
A mi familia, padres, hermanos por su paciencia y apoyo  
incondicional.*

*Catalina*

## AGRADECIMIENTOS

La autora expresa sus agradecimientos:

Al Doctor Jesús Hernán Tovar Cardozo Asesor, por ser el promotor de esta idea y por acompañarme en el proceso de ejecución del proyecto. Por su compromiso y su interés en nuestra formación académica y entrenamiento.

Al Doctor Daniel Rivera Tocancipá por su disposición académica y acompañamiento, por su compromiso docente y por buscar siempre la armonía, desarrollo y fortalecimiento de nuestro postgrado.

A la Doctora Patricia Gutiérrez, Dra. Ana Milena Neira y al Dr. Andrés Gordillo por su colaboración, apoyo incondicional e interés en la recolección de los pacientes y aplicación de protocolo.

A los Doctores Eugenio Medina, Rodrigo González, William Díaz Herrera, Fernando González, Pedro Antonio Martínez y Leonardo Rodríguez por prestar los pacientes para esta causa.

Al Dr. Carlos Andrés Calderón y a todos mis compañeros residentes de Anestesiología y Reanimación por su apoyo y colaboración en la recolección de los pacientes.

A todos los participantes mil gracias..

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	18
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	22
3. OBJETIVOS	23
3.1 OBJETIVO GENERAL	23
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	23
4. METODOLOGÍA	24
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	24
4.2 LUGAR Y TIEMPO	24
5. HIPOTESIS	25
5.1 HIPOTESIS ALTERNA	25
5.2 HIPOTESIS NULA	25
6. DOLOR	26
6.1 DOLOR AGUDO	26
6.2 DOLOR CRÓNICO	26
6.3 DOLOR NOCICEPTIVO	27
6.4 DOLOR SOMÁTICO	27
6.5 DOLOR VISCERAL	27
6.6 DOLOR NEUROPÁTICO	27
6.7 NOCICEPTORES	28
6.7.1 Nociceptores cutáneos	28
6.7.1.1 Nociceptores A- $\delta$ situados en la dermis y epidermis	28
6.7.1.2 Nociceptores C amielínicos, con velocidades de conducción lenta	28
6.7.2 Nociceptores músculo-articulares	28

	Pág.	
6.7.3	Nociceptores viscerales	28
6.8	MECANISMOS Y VIAS DEL DOLOR	29
6.8.1	Transducción	30
6.8.2	Transmisión	31
6.8.2.1	Transmisión de la periferia a la medula	31
6.8.3	Vías ascendentes	33
6.8.4	Vías descendentes	34
6.9	MODULACION DEL DOLOR	35
6.10	MODULACION MEDULAR	36
7.	EFFECTOS SISTEMICOS DEL DOLOR	38
7.1	EL SISTEMA CARDIOVASCULAR	39
7.2	COAGULACION	40
7.3	FUNCION PULMONAR	40
7.4	SISTEMA GASTROINTESTINAL	40
7.5	FUNCION INMUNE	41
8.	DOLOR POST-OPERATORIO	42
9.	ANALGESICOS OPIOIDES	43
9.1	SISTEMA OPIOIDE ENDOGENO	43
9.2	RECEPTORES OPIOIDES	44
9.2.1	Receptores Mu ( $\mu$ )	44
9.2.2	Receptores Kappa	45
9.2.3	Receptores Delta	45
9.2.4	Receptores Sigma	45
9.3	CLASIFICACION DE LOS OPIOIDES	49
9.4	MORFINA	49
9.4.1	Interacciones medicamentosas	50
9.4.2	Efectos secundarios	50
9.4.3	Sistema cardiovascular	51
9.4.4	Tracto gastrointestinal	51
9.4.5	Sistema renal	51
9.4.6	Piel	51
9.4.7	Sistema respiratorio	51

	Pág.	
10.	ANALGESICOS NO OPIOIDES	52
10.1	DIPIRONA (METAMIZOL)	52
10.1.1	Mecanismo de acción	53
10.1.2	Los efectos adversos	53
10.1.3	Uso clínico	54
10.2	ANTI- INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS	54
10.2.1	Historia	54
10.2.2	Mecanismo de acción de los Aines	56
10.2.2.1	Ciclooxigenasa 1	56
10.2.2.2	Ciclooxigenasa 2	57
10.2.2.3	Ciclooxigenasa 3	58
10.2.2.4	Distribución de la COX-3	58
10.3	USO PERIOPERATORIO DE LOS AINES	59
10.4	MECANISMOS DE DAÑO DE LOS AINES	60
10.5	LOS EFECTOS ADVERSOS	60
10.5.1	Sistema gastrointestinal	61
10.5.2	La toxicidad renal con el uso de AINEs	61
10.5.3	Coagulación	62
10.5.4	Los efectos adversos cardiovasculares de los AINES	62
10.6	USO CLÍNICO	63
11.	REVISION DE ARTICULOS	64
11.1	DICLOFENACO	64
11.2	DIPIRONA	65
12.	ANTECEDENTES	68
13.	POBLACIÓN UNIVERSO Y MUESTRA	70
13.1	POBLACIÓN	70
13.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	70
13.3	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	70
13.4	TAMAÑO DE LA MUESTRA	71
13.4.1	Calculo de la muestra	71
14.	OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	73

		Pág.
14.1	ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR SESGOS	73
14.2	TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS	73
14.2.1	Preoperatorio	73
14.2.2	Intraoperatorio	74
14.2.3	Postoperatorio	75
14.3	VALORACIÓN EN HOSPITALIZACIÓN	76
14.3.1	Analgesia POP	76
14.4	ESTRATEGIAS PARA MANEJAR VARIABLES DE CONFUSIÓN	77
14.5	FORMATO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	77
15.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	79
16.	RESULTADOS	80
17.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	86
18.	PRESUPUESTO	87
19.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	88
20.	DISCUSION	89
21.	CONCLUSIONES	91
	BIBLIOGRAFÍA	92
	ANEXOS	99

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Clasificación de las fibras nerviosas en un nervio periférico	31
Tabla 2. Sistema opioide endógeno	44
Tabla 3. Clasificación de los analgésicos opioides	49
Tabla 4. Grados de inhibición de las isoformas de la ciclooxigenasa	57
Tabla 5. Características epidemiológicas y clínicas	80
Tabla 6. Valoración subjetiva del dolor en el Postoperatorio	81
Tabla 7. Consumo de morfina en función del tiempo	82
Tabla 8. Efectos adversos	82
Tabla 9. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con dolor severo	84
Tabla 10. Consumo de morfina en pacientes con dolor severo a los 5 minutos	84
Tabla 11. Consumo de Morfina de acuerdo a la técnica y el tiempo quirúrgico	85

## LISTA DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1.	Representación esquemática de los fenómenos del proceso nociceptivo	32
Figura 2.	Transmisión del dolor en la medula espinal	33
Figura 3.	Vías ascendentes, vías descendentes y modulación del dolor	34
Figura 4.	Tipos de acción de moduladores endógenos y de procedimientos o medicamentos analgésicos	36
Figura 5.	Respuesta del estrés a la injuria química	38
Figura 6.	Efectos sobre el miocardio de la estimulación simpática por la cirugía	39
Figura 7.	La estimulación simpática, inhibe la motilidad gastrointestinal	41
Figura 8.	Estructura del receptor opioide	46
Figura 9.	Acción opioide	47
Figura 10.	Localización del receptor opioide	48
Figura 11.	Mecanismo de acción de la ciclooxigenasa	56
Figura 12.	Nomograma de Altman	71

## LISTA DE GRAFICAS

		Pág.
Grafica 1.	Consumo de morfina en las primeras 24 horas postoperatorio	83
Grafica 2.	Consumo de morfina acumulado	83

## LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Operacionalización de Variables	100
Anexo B. Instrumento	102
Anexo C. Consentimiento informado	104

## RESUMEN

El adecuado control del dolor es uno de los principales aspectos del manejo perioperatorio de los pacientes que son llevados a cirugía, ya que los efectos fisiopatológicos sobre los diferentes sistemas pueden empeorar la condición clínica y esto se verá reflejado a corto y largo plazo.

En los últimos 20 años, los analgésicos no opioides han adquirido cada vez mayor uso para el manejo del dolor postoperatorio y aún más importante como componentes de analgesia multimodal, el fundamento de esta estrategia es la realización de la analgesia suficiente debido a los efectos aditivos o sinérgicos entre diferentes clases de analgésicos permitiendo una reducción de la dosis de los fármacos individuales y por lo tanto una menor incidencia de efectos adversos; si bien esto es claro para medicamentos con un diferente mecanismo de acción, no lo es así para dos medicamentos del mismo grupo; sin embargo en la práctica clínica, es común el uso conjunto de dipirona y de diclofenac (AINES), que si bien pertenecen al mismo grupo actúan en diferentes isoenzimas de la ciclooxigenasa y tienen características farmacológicas diferentes.

El objetivo del trabajo fue evaluar la efectividad de la aplicación combinada de Dipirona y Diclofenaco comparada con su aplicación individual, en el control del dolor en pacientes sometidos a Colectectomías; midiendo el consumo de morfina en el Postoperatorio.

Se incluyeron 50 pacientes sometidos a colecistectomías ASA1 y ASA 2, distribuidos en forma aleatorizada en tres grupos; grupo 1 dipirona (16 pacientes), grupo 2 diclofenaco (17 pacientes) y grupo 3 dipirona mas diclofenaco (17 pacientes). Se estandarizo la técnica anestésica y se aplicaba la analgesia previo a la incisión quirúrgica y aplicación de Morfina y anestesico local como terapia puente en el momento de cerrar los planos de la fascia. Se relizo seguimiento en Unidad de Cuidados Postanestésicos a los 5, 15, 25 y 35 minutos y se valoro el dolor con la escala visual análoga, titulando con Morfina hasta controlar el dolor. Luego se dejaba una bomba de Analgesia controlada por el paciente (PCA) y se registro el consumo a las 3, 6, 12, 18 y 24 horas del procedimiento, al igual que los efectos adversos y la satisfacción del paciente, para el análisis estadístico se utilizo Epiinfo.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el nivel de dolor en UCPA ni en el consumo de opioides en las 24 horas (p: 0.9); aunque se encontró un mayor número de pacientes con dolor severo a los 5 minutos (6 pacientes) en

el grupo de Dipirona mas diclofenaco, comparado con dipirona (3 pacientes) y diclofenac(1 paciente), y mayor consumo de Morfina (6.1mg) en las 24 horas, pero solo 0.2 mg mas que en el grupo de dipirona(5.9).

No se encontraron diferencias en la efectividad analgésica entre la aplicación de dipirona y diclofenaco juntos o su aplicación individual en pacientes sometidos a colecistectomías.

Palabras claves. Analgésicos, manejo del dolor, post anestésicos, manejo del dolor postoperatorio.

## ABSTRACT

Adequate pain control is one of the main aspects of perioperative management of patients who are taken to surgery, since the pathophysiological effects on the various systems can worsen the clinical condition and this will be reflected in the short and long term.

In the past 20 years, non-opioid analgesics have become increasingly used for postoperative pain management and even more important as components of multimodal analgesia, the foundation of this strategy is the achievement of sufficient analgesia due to additive effects or synergy between different classes of analgesics allowing a reduction in the dose of individual drugs and therefore a lower incidence of adverse effects, although this is clear drug with a different mechanism of action, it is not true for two drugs of the same group, but in clinical practice, it is common to use set of dipyron and diclofenac (NSAIDs) if they belong to the same group acting on different isoenzymes of cyclooxygenase and have different pharmacological characteristics.

The objective was to evaluate the effectiveness of the combined application of Dipyron and diclofenac compared with its individual application, the control of pain in patients undergoing cholecystectomy, measuring the consumption of morphine in the postoperative period.

We included 50 patients undergoing cholecystectomy ASA1 and ASA 2, randomly distributed into three groups: group 1 dipyron (16 patients), group 2 diclofenac (17 patients) and group 3 dipyron more diclofenac (17 patients). Anesthetic technique was standardized and applied analgesia prior to surgical incision and application of local anesthetics such as Morphine and bridge therapy at the time of closing the planes of fascia. Monitoring will be credited PACU at 5, 15, 25 and 35 minutes and I appreciate the pain visual analog scale, titrating with morphine to control pain. Then a bomb was left by the patient-controlled analgesia (PCA) and record consumption at 3, 6, 12, 18 and 24 hours of the procedure, as well as adverse effects and patient satisfaction, for statistical analysis Epiinfo was used.

There were no statistically significant differences in the level of pain in PACU or opioid use within 24 hours ( $p = 0.9$ ), although there was a greater number of patients with severe pain at 5 minutes (6 patients) in the Dipyron more diclofenac group compared with dipyron (3 patients) and diclofenac (1 patient), and increased consumption of morphine (6.1mg) in 24 hours, but only 0.2 mg rather than in the dipyron group (5.9).

There were no differences in effectiveness between the application of analgesic dipyron and diclofenac together or individual application in patients undergoing cholecystectomy.

Keywords. Analgesics, pain management, post anesthesia, postoperative pain management.



## INTRODUCCION

Los efectos fisiopatológicos del dolor sobre los diferentes sistemas pueden empeorar la condición clínica del paciente, si realizamos un manejo adecuado del dolor esto se verá reflejado en beneficios a corto y largo plazo.

Para el manejo de dolor severo y dolor agudo POP el manejo con analgésicos opioides representa un pilar fundamental, sin embargo, su uso es limitado por los efectos adversos. En los últimos 20 años, los analgésicos no opioides han adquirido cada vez mayor uso para el manejo del dolor postoperatorio y aún más importante como componentes de analgesia multimodal, buscando disminuir los requerimientos de los derivados del opio y así también disminuir los efectos adversos de estos.

El concepto de analgesia multimodal se introdujo como una técnica para mejorar la analgesia y reducir la incidencia de eventos adversos relacionados con los opioides. El fundamento de esta estrategia es la realización de la analgesia suficiente debido a los efectos aditivos o sinérgicos entre diferentes clases de analgésicos. Esto permite una reducción de la dosis de los fármacos individuales y por lo tanto una menor incidencia de efectos adversos de cualquier medicamento en particular utilizado para el tratamiento del dolor perioperatorio. Una menor incidencia de efectos adversos y mejorar la analgesia, que podrán establecer los tiempos de hospitalización más cortos, mejor recuperación y la función y posiblemente disminución de los costos de atención médica.<sup>1</sup>

Si bien esto es claro para medicamentos con un diferente mecanismo de acción se tiene el concepto de que dos medicamentos con un mismo mecanismo, en teoría tienen el mismo efecto, y no habría beneficio en su aplicación; sin embargo en la práctica clínica, es común el uso conjunto de dipirona y diclofenaco sin tener un conocimiento de la farmacología de estos medicamentos, su eficacia y sus efectos adversos, que es esencial para el uso exitoso en el tratamiento del dolor postoperatorio y esto lleva a discordancia entre los diferentes profesionales de la salud, gracias a esto nació la idea de realizar el presente trabajo.

Buscamos establecer la eficacia del uso de dos analgésicos que actúan mediante la inhibición de la cicloxigenasa, planteando que pudieran tener un efecto sinérgico, mejorando el control analgesico post- operatorio, con menor cantidad de

---

<sup>1</sup> White PF, Sacan O, Tufanogullari, *et al.* Effect of short term postoperative celecoxib 2 administration on patient outcome after outpatient laparoscopiesurgery. *Can J Anaesth* 2007; 54:342–348.

dolor en la escala visual análoga, mayor duración del efecto analgésico y mayor satisfacción del paciente.

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El dolor es un fenómeno inherente a la condición humana y su manejo tiene raíces históricas profundas dentro del campo de la medicina. Se han estudiado y se conocen, las consecuencias negativas para el paciente que se derivan de una inadecuada atención del dolor.

Del manejo inadecuado del dolor se derivan problemas como dolor crónico; trastornos en los sistemas cardíaco, respiratorio, digestivo, inmunológico y endocrino<sup>2</sup>; por el contrario, el control adecuado del dolor agudo puede traer múltiples beneficios tales como la mejoría de la función pulmonar postoperatoria, disminución de la estancia hospitalaria, disminución de la mortalidad, atenuación de la respuesta al estrés, mantenimiento de la inmunocompetencia, movilización temprana del paciente y disminución de la incidencia de tromboembolismo.

Un estudio prospectivo realizado en el hospital San Vicente de Paul de Medellín con 150 pacientes evalúa el manejo que se le da al dolor postquirúrgico y la opinión que tienen los pacientes frente a este. De los resultados obtenidos se destaca que la monoterapia predominó sobre la terapia combinada; en ambos casos el fármaco más usado fue la Dipirona. En la mayoría de los casos la analgesia fue ordenada por el especialista que realizó la cirugía; un gran porcentaje de los pacientes tuvo dolor independiente del tipo de procedimiento y de la especialidad que los trató, a pesar de esto muchos opinan que el manejo recibido fue bueno. Por tanto se concluye que es necesario que se asuman otras conductas para el exitoso manejo del dolor post-operatorio.<sup>3</sup>

El tratamiento del dolor es esencial para la práctica médica y debe ser considerado principio humano, también forma parte del concepto de la "anestesia"; el anestesiólogo por tanto, está obligado a tomar parte activa en el manejo analgésico especialmente del dolor agudo postoperatorio; ya que este podría tener actitudes positivas o negativas en las personas de acuerdo a si se controla o no.

---

<sup>2</sup> SARAY A. Diclofenac and metamizol in postoperative analgesia in plastic surgery. Acta Chir Iast. 2001 43(3): 71-6.

<sup>3</sup> CARDONA. Elkin F. Manejo del dolor posquirúrgico en el Hospital Universitario San Vicente de Paul de Medellín Rev. Col. Antes. 31, 111, 2003.

Los opioides y los AINES se consideran pilares del manejo del dolor agudo postoperatorio y el temor los efectos adversos de estos limitan el uso adecuado. Buscando alternativas para disminuir este tipo de problemas proponemos utilizar AINES combinados planteando la posibilidad de que con esta medida se pueda lograr un mejor control del dolor disminuyendo los efectos secundarios temidos de los opioides.

Este estudio surgió en una reunión del servicio de anestesia en la revisión de caso clínico en el cual el manejo analgésico dado al paciente se utilizó conjuntamente dipirona y diclofenac y surgió la duda del efecto benéfico que esto podría traer al paciente. La opinión de uno de los docentes fue, que esta medida “no servía porque su mecanismo de acción es el mismo”. Este concepto se extiende a muchos profesionales de la salud y a muchas instituciones del país, observado escenarios en los cuales se ha excluido la dipirona del manejo analgésico, y otros por el contrario utilizan de rutina esta mezcla analgésica no opioide sin conocer si realmente si esto beneficia o no al paciente.

Teniendo en cuenta que aproximadamente el 30% de los pacientes sometidos a cirugía presentan dolor severo en el postoperatorio, surge la necesidad de plantear un trabajo que evalúe la efectividad analgésica de Aines combinados en el intraoperatorio para saber si disminuyen los requerimientos de opioides, teniendo en cuenta que:

- Control del dolor no es eficaz y los anestesiólogos estamos involucrados directamente en este.
- En el mundo los analgésicos más utilizados son los opioides, limitados por sus efectos secundarios
- Estamos utilizando aines combinados y no sabemos si disminuyen los requerimientos de opioides o no y si benefician al paciente.

Se propone realizar el siguiente trabajo que compara la eficacia analgésica del uso de los AINES combinados en pacientes sometidos a colecistectomía, buscando contribuir a diseñar estrategias de manejo del dolor agudo postoperatorio y mejorar los estándares de calidad de la institución.

## 2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

ES MAS EFECTIVA LA APLICACION COMBINADA DE DAPIRONA Y DICLOFENACO, QUE SU APLICACIÓN INDIVIDUAL PARA EL CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO EN PACIENTES SOMETIDOS A COLECISTECTOMIAS EN CENTROS HOSPITALARIOS DE NEIVA?

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la efectividad de la aplicación combinada de Dipirona y Diclofenaco comparada con su aplicación individual, en el control del dolor en pacientes sometidos a Colectomías; midiendo el consumo de morfina en el Postoperatorio.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Comparar las variables sociodemográficas y clínicas en los grupos de pacientes.

Describir el comportamiento del dolor durante el postoperatorio en cada uno de los grupos.

Comparar el consumo de morfina en el postoperatorio de Colectomías en los diferentes grupos de pacientes.

## 4. METODOLOGÍA

### 4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio de investigación clínica experimental, controlado, aleatorizado, doble ciego, sin grupo control o placebo.

### 4.2 LUGAR Y TIEMPO

Lugar. La recolección de los pacientes se realizó en igual proporción en el Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo, y en la clínica Medilaser Neiva.

Tiempo. La muestra se recogió desde Febrero de 2011 hasta Noviembre del 2011.

## 5. HIPOTESIS

### 5.1 HIPOTESIS ALTERNA

La aplicación combinada de dipirona y diclofenaco, es mas efectiva que su aplicación individual para el control del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomias en centros hospitalarios de Neiva.

### 5.2 HIPOTESIS NULA

No existe diferencia entre la efectividad analgésica con aplicación combinada de dipirona y diclofenaco, comparada con su aplicación individual para el control del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomias en centros hospitalarios de Neiva.

## 6. DOLOR

El dolor es definido como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial o descrito en términos de tal daño”.<sup>4</sup> El dolor es siempre subjetivo. Cada individuo aprende la aplicación de la palabra a través de experiencias relacionadas con lesiones en la vida temprana. En consecuencia, el dolor es que la experiencia que asociamos con daño tisular real o potencial; es, sin duda, una sensación en una o varias partes del cuerpo, pero también es siempre desagradable y por lo tanto también una experiencia emocional. La actividad inducida en el nociceptor y las vías nociceptivas por un estímulo nocivo no es el dolor, que siempre es un estado psicológico, a pesar de que así se puede apreciar que el dolor tiene más a menudo una causa física.

### 6.1 DOLOR AGUDO

El dolor puede clasificarse como agudo o crónico. La diferencia entre ambos no es únicamente una cuestión de temporalidad:

- El dolor agudo es la consecuencia inmediata de la activación de los sistemas nociceptivos por una noxa. Tiene función de protección biológica (alarma a nivel del tejido lesionado).
- Los síntomas psicológicos son escasos y limitados a una ansiedad leve. Es un dolor de naturaleza nociceptiva y aparece por la estimulación química, mecánica o térmica de nociceptores específicos.

### 6.2 DOLOR CRÓNICO

El dolor crónico, no posee una función protectora, y más que un síntoma se considera como una enfermedad. Es un dolor persistente que puede autoperpetuarse por un tiempo prolongado después de una lesión, e incluso, en ausencia de ella. Suele ser refractario a los tratamientos y se asocia a importantes síntomas psicológicos. Este dolor puede ser desencadenado por un mal manejo del dolor agudo.

---

<sup>4</sup> International Asociación for the Study of Pain. Task Force on Taxonomy. Kyoto, November 29-30, 2007

### 6.3 DOLOR NOCICEPTIVO

En función de los mecanismos fisiopatológicos, el dolor puede diferenciarse en nociceptivo o neuropático:

- El dolor nociceptivo es la consecuencia de una lesión somática o visceral.

### 6.4 DOLOR SOMÁTICO

Es un dolor que procede de estímulos somáticos superficiales o profundos que resulta de activación de nociceptores y es transmitido por los nervios somáticos.

### 6.5 DOLOR VISCERAL

El dolor visceral es un dolor sordo, difuso y mal localizado, cuyo punto de partida son las vísceras huecas o parenquimatosas. Generalmente, es referido a un área de la superficie corporal, siendo acompañado frecuentemente por una intensa respuesta refleja motora y autonómica. A nivel visceral, los estímulos que producen dolor son: espasmo del músculo liso (vísceras huecas), distensión, isquemia, inflamación., estímulos químicos.

### 6.6 DOLOR NEUROPÁTICO

Dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso, es el resultado de una lesión y alteración de la transmisión de la información nociceptiva a nivel del sistema nervioso central o periférico. Una de sus características es la presencia de alodinia, que es la aparición de dolor frente a estímulos que habitualmente no son dolorosos.

El dolor nociceptivo y el dolor neuropático representan los dos extremos de una sucesión de eventos que se integran a nivel del sistema nervioso. En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre dolor y lesión.

## 6.7 NOCICEPTORES

Los nociceptores son un grupo especial de receptores sensoriales capaces de diferenciar entre estímulos inocuos y nocivos. Son terminaciones periféricas de las fibras aferentes sensoriales primarias. Reciben y transforman los estímulos locales en potenciales de acción que son transmitidos a través de las fibras aferentes sensoriales primarias hacia el SNC. El umbral de dolor de estos receptores no es constante y depende del tejido donde se encuentren.

Se distinguen 3 tipos de nociceptores:

6.7.1 Nociceptores cutáneos. Presentan un alto umbral de estimulación y sólo se activan ante estímulos intensos y no tienen actividad en ausencia de estímulo nocivo. Existen de 2 tipos:

6.7.1.1 Nociceptores A- $\delta$  situados en la dermis y epidermis. Son fibras mielínicas con velocidades de conducción alta y sólo responden a estímulos mecánicos.

6.7.1.2. Nociceptores C amielínicos, con velocidades de conducción lenta. Se sitúan en la dermis y responden a estímulos de tipo mecánico, químico y térmico, y a las sustancias liberadas de daño tisular.

6.7.2. Nociceptores músculo-articulares. En el músculo, los nociceptores A- $\delta$  responden a contracciones mantenidas del músculo, y los de tipo C, responden a la presión, calor, e isquemia muscular. En las articulaciones, también existen estos dos tipos de nociceptores y se sitúan en la cápsula articular, ligamentos, periostio y grasa, pero no en el cartílago.

6.7.3 Nociceptores viscerales. La mayor parte son fibras amielínicas. Existen de dos tipos: los de alto umbral, que sólo responden a estímulos nocivos intensos, y los inespecíficos que pueden responder a estímulos inocuos o nocivos.

El dolor no es un fenómeno pasivo de transferencia de información desde la periferia a la corteza, sino un proceso activo generado en parte en la periferia y en parte en el SNC, y susceptible de cambios en relación a múltiples modificaciones neuronales. Desde un punto de vista clínico, el sistema somatosensorial alerta al individuo frente a un daño real o potencial. Sin embargo, tras una lesión periférica,

se inducen cambios en el proceso del estímulo nociceptivo que pueden desencadenar:

- ALODINIA: una reducción del umbral del dolor.
- HIPERALGESIA: una respuesta exaltada al estímulo nocivo.
- DOLOR PERSISTENTE: un aumento en la duración de la respuesta frente a una estimulación breve.
- DOLOR REFERIDO: una extensión del dolor y de la hiperalgesia a tejidos no lesionados

Todos estos fenómenos pueden persistir aunque haya desaparecido la lesión periférica.<sup>5</sup>

## 6.8 MECANISMOS Y VIAS DEL DOLOR

El conocimiento de la neuroanatomía y de la neurofisiología del dolor constituyen las bases que sustentan su tratamiento racional. De ahí la importancia clínica de conocer estos procesos en forma general.

Los fenómenos que participan en el proceso nociceptivo pueden esquematizarse en los cuatro aspectos a saber: Revisaremos los puntos más relevantes de los tres primeros.<sup>6</sup>

- TRANSDUCCION: Proceso por el cual el estímulo nocivo periférico se transforma en un estímulo eléctrico.

---

<sup>5</sup> FERRANDIZ, Marta. Fisiopatología del dolor. Unidad del dolor Hospital de la Santa Creu. Barcelona. 2003

<sup>6</sup> TORREGROSA, Samuel. Mecanismos y vías del dolor. boletín esc. De medicina, p. Universidad católica de Chile 1994; 23: 202-206

- TRANSMISION: Propagación del impulso nervios hasta los niveles sensoriales del Sistema Nervioso Central.
- MODULACION: Capacidad que tienen los sistemas analgésicos endógenos de modificar la transmisión del impulso nervioso, fundamentalmente inhibición en las astas dorsales de la medula, también a nivel periférico.
- PERCEPCIÓN: proceso final en el que los tres primeros, interactuando con una serie de otros fenómenos individuales, crean la experiencia subjetiva y emocional denominada dolor.

6.8.1 Transducción. Durante años se pensó que el proceso ocurría en terminaciones sensoriales específicas (corpúsculos de Ruffini, Meissner y otros), estructuras encapsuladas que están en contacto con fibras A beta, que transmiten estímulos mecánicos de pequeña intensidad (Tabla 2). Hoy se sabe que ocurre en las terminaciones nerviosas libres, ramificaciones distales de fibras C amielínicas y de fibras A delta, que a este nivel han perdido su delgada capa de mielina. Allí se inicia la despolarización y la transmisión de los impulsos dolorosos hacia la médula. La respuesta de estos receptores periféricos puede ser modificada por factores que la sensibilizan, aumentando la respuesta (acidez del medio, presencia de sustancias algógenas como prostaglandinas o bradikininas) o por otros que causan fatiga, disminuyendo su respuesta (estímulos mecánicos repetidos). Algunos receptores sólo responden a estímulos mecánicos intensos, otros a estímulos nocivos mecánicos y térmicos y otros tienen respuestas polimodales ante estímulos mecánicos, térmicos y químicos. Estos receptores aumentan significativamente su respuesta eléctrica cuando los estímulos se hacen dolorosos.<sup>7</sup>

---

<sup>7</sup> BONICA JJ. Anatomic and physiologic basis of nociception and pain. En JJ Bonica. The management of pain. 2nd ed. Philadelphia: 1990: 19-28.

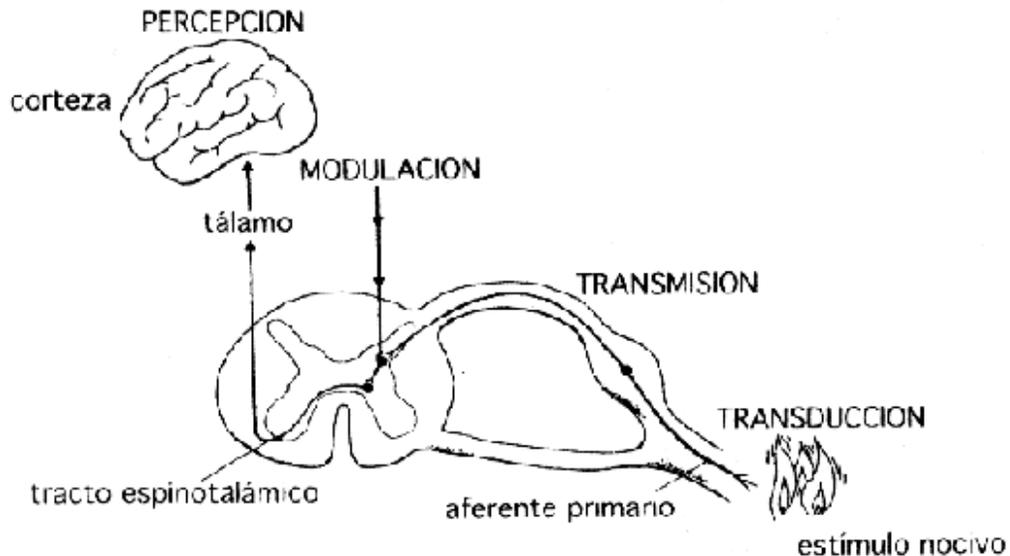
Tabla 1. Clasificación de las fibras nerviosas en un nervio periférico.

<b>Tipo</b>	<b>Inervación</b>	<b>Diámetro (mm)</b>	<b>Velocidad de conducción (m/seg)</b>
A alfa	Musculo esquelético	15 (12- 20)	100 (70- 120)
A beta	Tacto y presión	8 (5- 15)	50 (30- 70)
A gama	Huso muscular	6 (5- 8)	20 (15- 30)
A delta	Mecanorreceptores y nociceptores	3 (1- 4)	7 (3- 15)
B	Simpaticas preganglionares	3 (1- 3)	7 (3- 15)
C	Mecanocceptores nociceptivos, simpaticas preganglionares	1 (0,5- 1,5)	1 (0,5- 2)

## 6.8.2 Transmisión

6.8.2.1 Transmisión de la periferia a la medula. Con algunas excepciones, todos los impulsos dolorosos se transmiten por fibras C, con velocidad de conducción lenta (0,5-2 m/seg) y por las A delta, con mayor velocidad de conducción (4-30 m/seg). Estas fibras, parten de la neurona en T o neurona periférica, tienen su soma en el ganglio espinal y penetran a la médula por el asta posterior (Figura 1). Las fibras de las astas anteriores, que se pensaba eran sólo eferentes y motoras, transmiten también impulsos sensoriales en más de un 15%; esto puede explicar el fracaso de algunas técnicas quirúrgicas, como la rizotomía, que sólo lesiona las raíces posteriores de los nervios espinales.

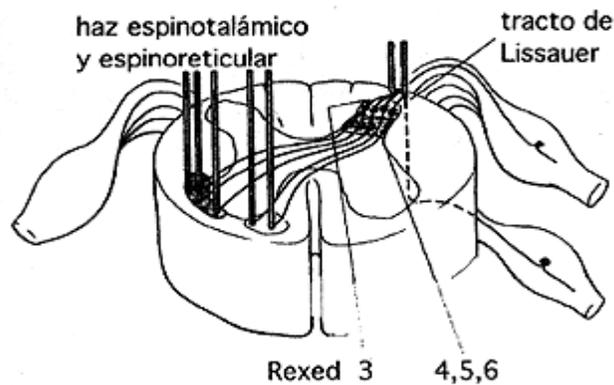
Figura 1. Representación esquemática de los fenómenos del proceso nociceptivo.



En relación al dolor visceral, las vías aferentes son fibras simpáticas que, pasando por los plexos, llegan a la médula a través de las astas posteriores. Esta transmisión por fibras amielínicas y de conducción lenta, y que también puede ser somática, es responsable de una sensación dolorosa sorda, vaga y profunda. La sensación dolorosa más definida, intensa y breve, que se puede percibir ante un estímulo somático, es transmitida por las fibras A delta. La evidencia de transmisión dolorosa por vía vagal no está comprobada en el hombre, pero pudiera tener importancia en casos especiales de dolor de origen visceral, como ocurre en el cáncer.

Lo característico de las fibras sensitivas es su ingreso a la médula, siguiendo una cierta distribución topográfica, de manera que a cada dermatoma sensitivo le corresponde un metámero medular, aun cuando existe un cierto grado de superposición que hace que un dermatoma táctil propioceptivo no corresponda exactamente a uno térmico, o que bajo anestesia espinal con analgesia de piel desde nivel T8 se pueda experimentar dolor a nivel de la cadera. En las astas posteriores de la médula se produce la sinapsis con la segunda neurona en la sustancia gelatinosa de Rolando. La sustancia gris medular de las astas posteriores fue clasificada por Rexed en 6 láminas. La zona sináptica de las fibras polimodales corresponde a las láminas II y III (Figura 2).

Figura 2. Transmisión del dolor en la medula espinal.



Muchas fibras nociceptivas, antes de su ingreso a la sustancia gris, emiten colaterales descendentes y ascendentes, constituyendo parte del haz de Lissauer. Estas colaterales tienen la posibilidad de formar sinapsis hasta dos segmentos medulares inferiores o superiores al del ingreso, lo que significa que la transmisión de una neurona primaria puede propagarse a varias raíces vecinas. El soma de la segunda neurona de esta vía se puede encontrar en la lámina I de Rexed o en las láminas IV, V o VI.

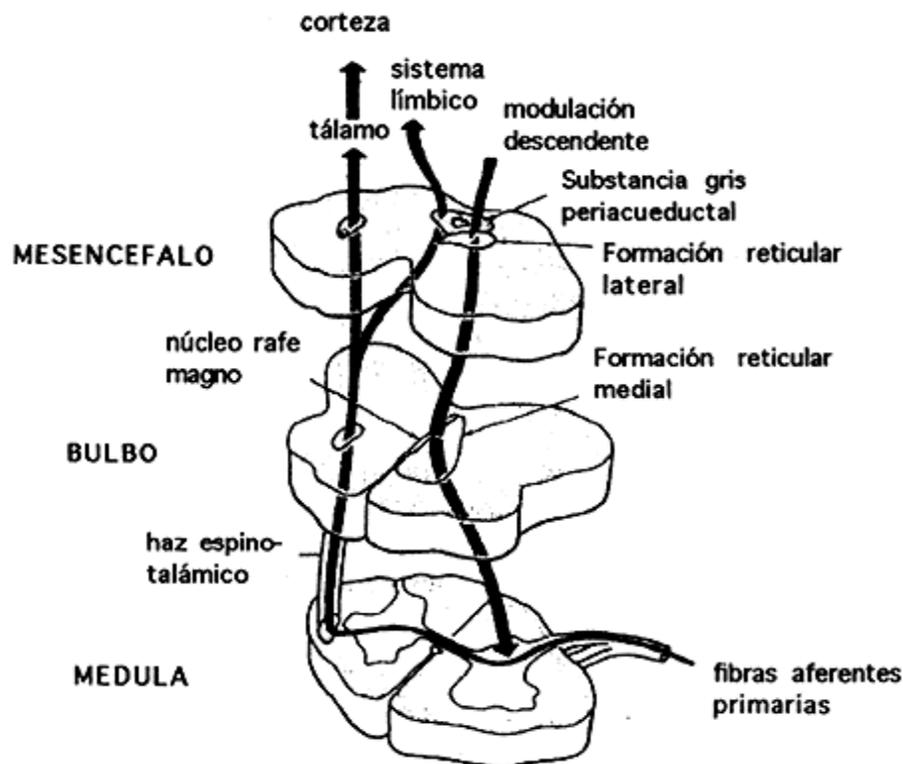
Es importante destacar que la segunda neurona puede formar sinapsis con más de una primera neurona, proveniente de la piel o de una visera, y que esta sinapsis se produce siempre en la sustancia gelatinosa de Rolando, cualquiera sea la distribución del soma en el asta posterior. Aquí existen pequeñas neuronas características de esta zona, las interneuronas, que de alguna manera modulan estas sinapsis. Estos hechos tienen importancia, pues dan un sustrato anatómico-fisiológico a fenómenos como el dolor referido y a la modulación que sobre la transmisión nerviosa pueden ejercer centros superiores.<sup>8</sup>

6.8.3 Vías ascendentes. Las segundas neuronas dan origen a tres haces ascendentes contralaterales: el neoespinotalámico y el paleoespinotalámico, que conforman la vía espinotalámica, y el espinoreticulotalámico (Figura 2). Las fibras cruzan entre el epéndimo y la comisura gris anterior, cruce que puede realizarse en el mismo segmento medular o ascender antes de hacerlo. Algunos axones ascienden en forma ipsilateral y otros lo hacen a través de los cordones posteriores que conducen fibras propioceptivas de tipo A, para luego cruzar a nivel del bulbo y ascender al tálamo (Figura 3). El haz neoespinotalámico, que hace

<sup>8</sup> FERRANTE FM. Acute pain management. Anesth Analg 1993; 76: S102-S103.

sinapsis con los núcleos ventral posterior y pósterolateral del tálamo y de allí con la corteza parietal, parece ser importante en la ubicación topográfica del dolor. El haz paleoespinothalámico se proyecta en forma bilateral a los núcleos inespecíficos del tálamo y luego a zonas frontales de la corteza, adquiriendo importancia en la evaluación cualitativa del dolor. El haz espinoreticulotalámico hace sinapsis con la formación reticular a diferentes niveles: bulbo, protuberancia, zona mesencefálica y sustancia gris periacueductal y de allí en forma bilateral hacia los núcleos inespecíficos del tálamo; a este haz se le atribuye mayor importancia en relación al componente afectivo del dolor.<sup>9</sup>

Figura 3. Vías ascendentes, vías descendentes y modulación del dolor.



6.8.4 Vías descendentes. Desde hace muchos años se conoce la posibilidad de controlar el ingreso de estímulos nociceptivos desde las estructuras centrales. La estimulación eléctrica de la zona periacueductal o del núcleo del rafe bulbar, ricos en receptores morfínicos, provoca analgesia sin alteración motora, probablemente a través de una vía inhibitoria descendente, el fascículo dorsolateral (Figura 3).

<sup>9</sup> PAILLE C. Vías de conducción del estímulo doloroso. En C. Paille, H. Saavedra (Eds). El dolor, aspectos básicos y clínicos. Santiago: Mediterráneo, 1990: 31-47.

Estas vías inhibitorias descendentes también pueden ser estimuladas por el dolor y el estrés y provocar alguna modulación a nivel medular.

## 6.9 MODULACION DEL DOLOR

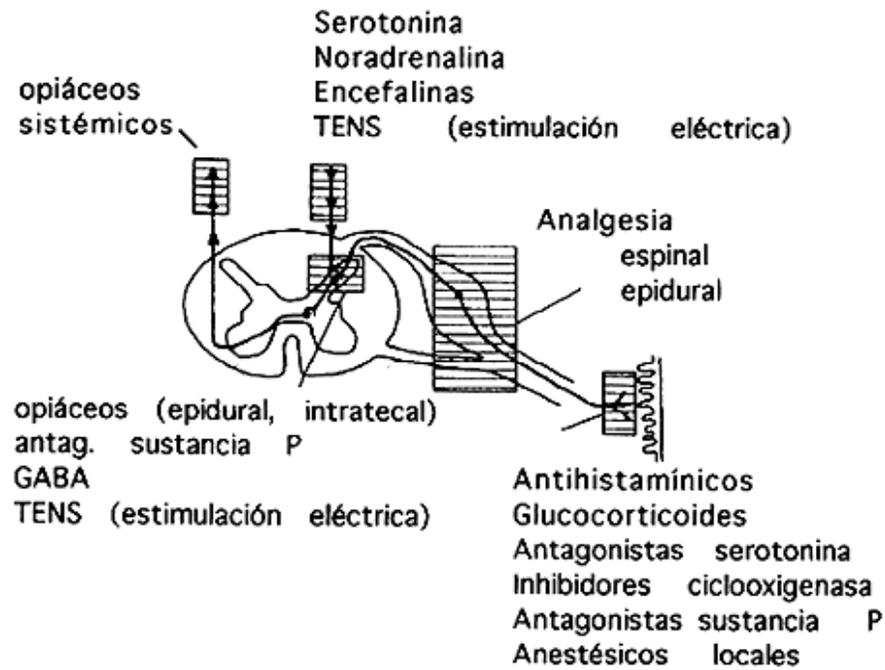
El dolor puede entonces iniciarse a través de la activación de receptores periféricos directamente dañados por el trauma o estimulados por fenómenos inflamatorios, infecciosos o isquémicos, que producen liberación de mediadores. Estos pueden ser directamente algógenos o sensibilizar a los receptores. El fenómeno inflamatorio incluye la liberación de sustancias como la histamina, serotonina, prostaglandinas y bradiquinina, el aumento del potasio extracelular y de iones hidrógeno, que facilitan el dolor. La sustancia P, un cotransmisor que se sintetiza en el soma de la neurona periférica y de gran importancia a nivel medular, puede ser liberado también a nivel periférico, facilitando la transmisión nerviosa o incluso provocando vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y edema. Por otra parte, un estímulo traumático o quirúrgico intenso puede provocar una contractura muscular refleja, que agrava el dolor en la zona, o un aumento de la actividad simpática eferente, que a su vez modifica la sensibilidad de los receptores del dolor.<sup>10</sup> En la periferia se puede intentar modificar el dolor a diferentes niveles:

- La infiltración de una herida con anestésicos locales o su uso intravenoso en una extremidad, impiden la transducción al estabilizar la membrana de los receptores. Esta analgesia puede mejorarse utilizando narcóticos probablemente por la existencia de receptores morfínicos a nivel periférico.
- Los AINES actúan a nivel periférico, y parece claro que existe también un mecanismo central, mas adelante discutimos sus mecanismos de acción.
- El bloqueo de un nervio periférico con anestésicos locales o su destrucción impide la transmisión de impulsos hacia y desde la médula espinal (figura 4).

---

<sup>10</sup> Phillips GD, Cousins M. Neurological mechanisms of pain and the relationship of pain, anxiety, and sleep. En MJ Cousins, GD Phillips. Acute pain management. New York: Churchill Livingstone.1986: 21-48.

Figura 4. Tipos de acción de moduladores endogenosy de procedimientos o medicamentos analgésicos.



## 6.10 MODULACION MEDULAR

Es la zona en la que más se ha estudiado el fenómeno. La sustancia P es capaz de despolarizar la segunda neurona y también se pueden liberar otras sustancias neuromoduladoras, como somatostatina, colecistoquininas, glutamato y ácido gama aminobutírico (GABA). Este último actuaría como inhibidor presináptico. Las numerosas interneuronas del asta posterior, que hacen sinapsis con la primera o segunda neurona en los diferentes niveles descritos, reciben a su vez aferencias desde la periferia y de vías descendentes. También existen colaterales desde las fibras A-alfa que liberan enkefalinas que inhiben la liberación de sustancia P

Las endorfinas, un grupo de sustancias endógenas denominadas así por su acción semejante a la de la morfina, constituyen otro de los sistemas de control y modulación endógena del dolor. Las enkefalinas, que probablemente actúan como neurotransmisores, se encuentran especialmente en zonas de alta concentración de receptores morfínicos. La b-endorfina, un polipéptido de mayor tamaño, también tiene una acción agonista opioide intensa; se encuentra en hipófisis,

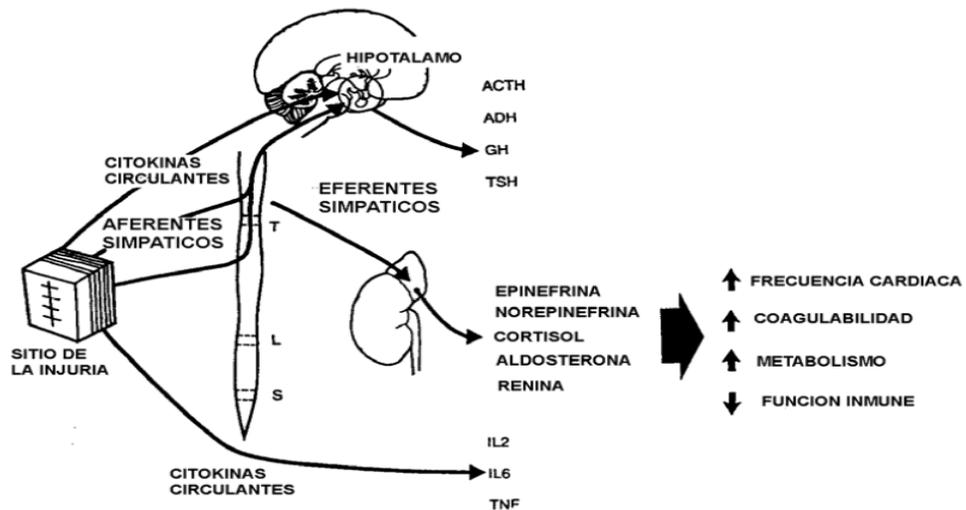
hipotálamo y en tejidos periféricos, pero por degradarse más lentamente y tener la propiedad de actuar a distancia, es más bien considerado un agente hormonal.

## 7. EFECTOS SISTEMICOS DEL DOLOR

El dolor es un potente activador para la respuesta al estrés, activando el sistema autonómico con una consecuente causa indirecta de daño en varios órganos, se ha propuesto la hipótesis que una adecuada analgesia va aparejando a una mejor y más rápida recuperación del paciente quirúrgico al disminuir esta respuesta al estrés.<sup>11</sup>

El dolor desarrolla una respuesta metabólica que nace desde el trauma o noxa localizado activando fibras nerviosas somáticas, sensitivas y autonómicas; esta respuesta al estrés es mediada por aumento en las concentraciones de hormonas neuroendocrinas y citoquinas circulantes (figura 5). Los niveles séricos de estos mediadores están correlacionados con la magnitud de la cirugía y con los resultados finales del paciente. Estas observaciones forman la base de la hipótesis que una adecuada inhibición del estrés quirúrgico puede mejorar ostensiblemente los resultados en el paciente quirúrgico y varios estudios sugieren una relación causal entre la cuantía del estrés y la morbilidad quirúrgica.<sup>12</sup>

Figura 5. Respuesta del estrés a la injuria química.



<sup>11</sup> SONG S, Carr D Pain and memory. Clinical Updates IASP. Volume VII Issue 1. Spring 1999

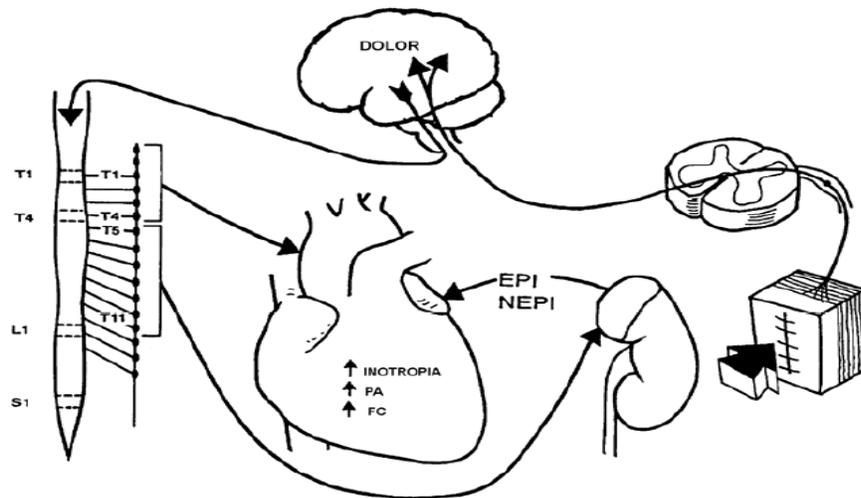
<sup>12</sup> CARPENTER R. Does Outcome Change with Pain management. ASA Refresher Vol 23 Charper 3. pp 29-41. 1995

## 7.1 EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

El causa cardiaca es la primera causa de muerte bajo anestesia con incidencias tan altas como del 2-15% en pacientes de alto riesgo. La activación del Sistema Nervioso Autónomo por el estrés quirúrgico y el dolor aumenta ostensiblemente la incidencia de isquemia e infarto peri operatorio. Por ejemplo, el dolor por el estímulo quirúrgico activa los aferentes simpáticos estimulando la inotropía y cronotropía cardiaca aumentando la Frecuencia Cardiaca y la presión arterial, esto aumenta los requerimientos de oxígeno miocardio causando la isquemia.

Por otro lado, la activación del SNA puede provocar vasoconstricción coronaria con la consecuente disminución del aporte de oxígeno al miocardio aumentando por esa causa de la FC y de la PA, que a su vez puede empeorar la isquemia. La técnica analgésica peridural torácica que provoca un bloqueo simpático torácico mejorando la irrigación coronaria por un lado y por otro reduce los mayores determinantes de consumo de O<sub>2</sub> miocardio como son la PA, la FC y la contractilidad; estudios controlados concluyen que la epidural torácica reduce significativamente los índices de morbilidad cardiaca peri operatoria y muerte por esta causa.<sup>13</sup>

Figura 6. Efectos sobre el miocardio de la estimulación simpática por la cirugía.



<sup>13</sup> MEAKIN JL, Surgeons, surgery and immunomodulation. Arch Surg 126: 494-498, 1991

## 7.2 COAGULACION

La cirugía mayor realizada bajo anestesia general es asociada con un estado de hipercoagulabilidad que persiste después de la operación con vasoconstricción y tromboembolismo. Aunque la causa de este aumento postoperatorio de la coagulabilidad es incierta, la respuesta al estrés aparece como el más importante iniciador; estos cambios postoperatorios incluyen concentraciones aumentadas de los factores de coagulación, actividad plaquetaria potenciada y fibrinólisis disminuida. Al comparar técnicas anestésicas durante el acto quirúrgico, la anestesia peridural frente a la anestesia general aparece reducir significativamente estos eventos, a su vez, durante el post-operatorio, uno de los factores más importantes es un adecuado control del dolor, dado que este permite disminuir ostensiblemente la respuesta al estrés y permite una buena movilidad del paciente durante este periodo disminuyendo el estrés venenoso producido por el reposo.

## 7.3 FUNCION PULMONAR

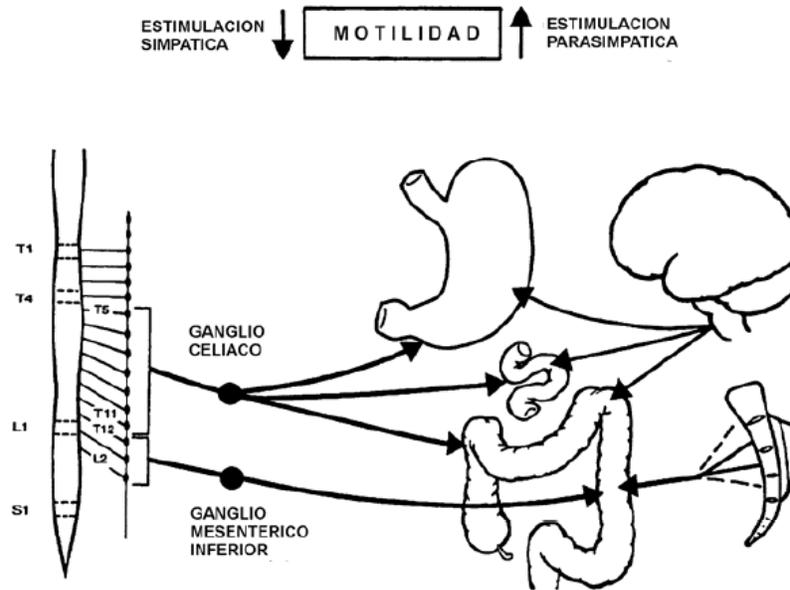
Las lesiones o incisiones quirúrgicas torácicas y abdominales altas reducen substancialmente la función pulmonar, esta reducción es consecuencia principalmente del dolor, de la disfunción diafragmática y de un tono aumentado de la musculatura abdominal e intercostales bajos. Una buena y bien controlada técnica de analgesia post operatoria puede reducir ostensiblemente este deterioro de la función pulmonar y se ha relacionado con una disminución de la incidencia de complicaciones pulmonares como atelectasia, neumonía y falla respiratoria.

## 7.4 SISTEMA GASTROINTESTINAL

El íleo postoperatorio es una complicación quirúrgica mayor con un costo financiero en los EEUU de US \$750.000.000. La causa no está aun bien definida, pero la teoría más comúnmente aceptada es que el dolor abdominal activa reflejos espinales que inhiben la motilidad intestinal; además, el estrés quirúrgico induce hiperactividad simpática que al actuar sobre los intestinos inhibe la actividad propulsiva de este.

El alivio del dolor actuaría sobre los mecanismos mencionados anteriormente, productores de un íleo paralítico post operatorio.

Figura 7. La estimulación simpática, inhibe la motilidad gastrointestinal



## 7.5 FUNCION INMUNE

Tanto la función inmune celular como humoral están disminuidas después de la cirugía. Aunque la causa de ella está poco clara, muchos mediadores de la respuesta al estrés quirúrgico son potentes inmunosupresores. Esta inmunosupresión típicamente dura varios días y puede predisponer al paciente a desarrollar infecciones postoperatorias y probablemente facilitar el crecimiento de tumores y metástasis. Una adecuada anestesia y un control adecuado del dolor post operatorio hacen que esta supresión de la respuesta inmune sea menos acentuada.

## 8. DOLOR POST-OPERATORIO

Dolor presente en un paciente al que se habrá de intervenir quirúrgicamente y cuyo dolor está asociado a la enfermedad preexistente, al procedimiento quirúrgico o a una combinación de ambos.

El dolor que se presenta en el postoperatorio es en gran parte predecible que puede controlarse en forma planificada en esos lineamientos, la Federación Latinoamericana para manejo del dolor indica que la analgesia por “razón necesaria” (PRN) se evite.<sup>13</sup>

El plan de analgesia debe elaborarse teniendo en cuenta: edad, estado físico, experiencias dolorosas previas, antecedentes de medicación habitual, terapias de dolor anteriormente empleadas posibles adicciones del paciente, etc.

Un concepto fundamental en la implementación segura de la analgesia perioperatoria es la respuesta del paciente a la terapia empleada, respuesta que deberá ser evaluada de forma sistemática periódicamente. Resulta indispensable que durante las 24 horas del día haya en el hospital personal médico o de enfermería debidamente entrenado y calificado para el manejo del dolor perioperatorio.

Las metas específicas del manejo del dolor POP: son:

- Reducir la incidencia y la severidad del dolor agudo perioperatorio.
- Enseñar a los pacientes a comunicar su dolor cuando no se encuentre controlado para que el dolor sea tratado eficazmente.
- Mejorar el bienestar del paciente.
- Contribuir a la disminución de complicaciones postoperatorias y el tiempo de estancia intrahospitalaria.<sup>14</sup>

---

<sup>14</sup> RABAH, Edward Dolor agudo; Guas de dolor FEDELAT, capítulo 2, pag. 2- 6, 2000

## 9. ANALGESICOS OPIOIDES

Los agonistas opioides continúan siendo hasta el momento los analgésicos más utilizados para manejo del dolor severo. No presentan efecto techo para la antinocicepción, pero la aparición de efectos secundarios limita la administración de las dosis necesarias para obtener una analgesia completa. Los efectos analgésicos de los opioides son debidos a la activación del sistema opioide endógeno, el cual es el principal mecanismo inhibitorio que modula de forma fisiológica la transmisión nociceptiva.

El sistema opioide endógeno es un sistema neuroquímico compuesto por receptores (receptores opioides) y sustancias transmisoras (péptidos opioides endógenos), los cuales están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central y periférico, y se encuentran en estrecha relación con las vías sensoriales que conducen la información nociceptiva. El sistema opioide endógeno se encuentra también en localizaciones no-neurales como tejidos de reproducción, células cromafines y sistema inmune, en donde su acción fisiológica es escasamente conocida. El sistema opioide endógeno es activado por estímulos nociceptivos y como consecuencia se produce una modulación inhibitoria de la información nociceptiva.

### 9.1 SISTEMA OPIOIDE ENDOGENO

La caracterización del sistema opioide endógeno se ha realizado basándose en el examen de los efectos farmacológicos de los opioides. Los múltiples efectos de la administración exógena de opiáceos, sugieren que estos fármacos interactúan a múltiples niveles. Los lugares de unión para los opioides se describieron por vez primera en el SNC de mamíferos en 1973, y dos años más tarde se identificaron los ligandos endógenos para estos receptores.

Inicialmente se identificaron tres familias de péptidos opioides endógenos genéticamente independientes: encefalinas, endorfinas y dinorfinas . Incluyen unos 20 péptidos con actividad opioide, originados a partir de moléculas precursoras inactivas (propio-melanocortina, pro-encefalina y pro-dinorfina). Las similitudes en la organización de sus genes sugieren un antecesor común.

Tabla 2. Sistema opioide endógeno

Familia	Enkefalinas	Endorfinas	Dinorfinas	Endomorfina	Orfaninas FQ
Precursor	Pro-enkefalina A	Proiomelanocortina	Pro-dinorfina	Desconocido	Prepro-orfantina FQ
Transmisores	Met-enkefalina Leu-enkefalina	$\beta$ -endorfina	Dinorfina A Dinorfina B	Endomorfina 1 Endomorfina 2	Nociceptina / OFQ
Receptores	$\delta$ , $\mu$	$\mu$ , $\delta$	$\kappa$ , $\mu$	$\mu$ , $\kappa$	ROL-1
Localización	Supraespinal / espinal / perifera	Supraespinal / perifera	Espinal / supraespinal	Espinal / supraespinal	Supraespinal / espinal
Efectos	Analgesia Depresión respiratoria	Analgesia Regulación hormonal	Analgesia / Disforia Diuresis	Analgesia Depresión cardiovascular	Hiperalgnesia Analgesia espinal Diuresis

En el sistema nervioso los péptidos opioides endógenos son liberados de forma tónica o tras estímulos que producen despolarización, uniéndose a continuación a receptores opioides localizados cerca del lugar de liberación o en localizaciones más lejanas; a continuación son rápidamente inactivados a nivel extracelular por las peptidasas, que transforman los péptidos activos en fragmentos inactivos.<sup>15</sup>

## 9.2 RECEPTORES OPIOIDES

Hay receptores opioides en el SNC, así como en los tejidos periféricos. Estos receptores son normalmente estimulados por péptidos endógenos (endorfinas, enkefalinas y dinorfinas) en respuesta a la estimulación nociva. Las letras griegas nombre de los receptores opioides están basadas en agonistas de su prototipo.

9.2.1 Receptores Mu ( $\mu$ ). (Agonista de la morfina) se encuentran principalmente en el tronco cerebral y tálamo medial. Los receptores mu son los responsables de la analgesia supraespinal, depresión respiratoria, euforia, sedación, disminución de la motilidad gastrointestinal y la dependencia física. Subtipos incluyen Mu1 y Mu2, con Mu1 relacionados con la analgesia, euforia, y la serenidad, mientras que Mu2 se relaciona con depresión respiratoria, prurito, la liberación de prolactina, la

<sup>15</sup> MONTES PÉREZ, Antonio. Fármacos Opioides, 2004; 64: 2629-38.

dependencia, la anorexia, y la sedación. Estos también se conocen como OP3 o MOR (morfina receptores opioides).

9.2.2 Receptores Kappa. (Agonista ketocyclazocine) Se encuentran en las áreas límbicas y otras de diencefalo, tallo cerebral y la médula espinal, y son responsables de la analgesia espinal, sedación, disnea, dependencia, disforia y depresión respiratoria. Estos también se conocen como OP2 o KOR (receptores opioides kappa).

9.2.3 Receptores Delta. (Agonistas delta-alanina-delta-leucina-encefalina) Se encuentran ampliamente distribuidos en el cerebro y sus efectos no están bien estudiados. Pueden ser responsables de los efectos psicomiméticos y disfóricos. También se les llama OP1 y DOR (receptores opioides delta).

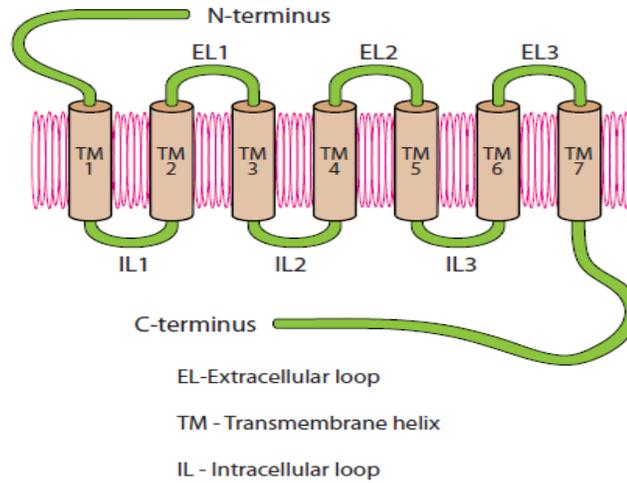
9.2.4 Receptores Sigma. (Agonista de la N-allylnormetazocine) Son responsables de los efectos psicomiméticos, disforia, y la depresión inducida por el estrés. Ellos no se consideran receptores opioides, son sitios blancos para la fenilciclidina y sus análogos.<sup>16</sup>

Diferentes genes controlan cada uno de los tres receptores de opioides principales. Cada receptor consiste en un N-terminal, 7 helices transmembrana, 3 asas extracelulares e intracelulares, y un C-terminal intracelular.

---

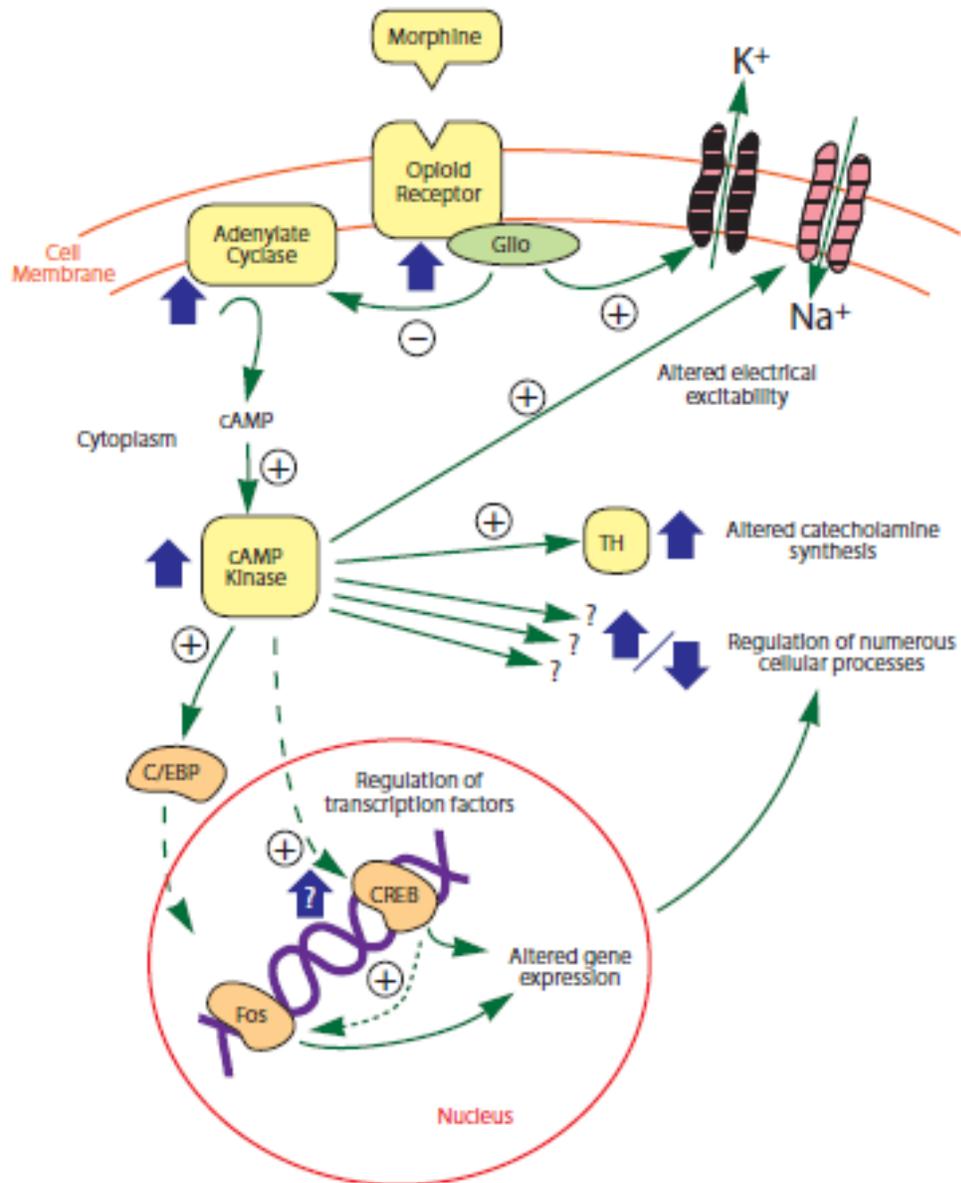
<sup>16</sup> Andrea M. Trescot Opioid Pharmacology Pain Physician 2008; 11:S133-S153

Figura 8. Estructura del receptor opioide.



Una vez que el receptor es activado, se libera una parte de la proteína G, que se difunde dentro de la membrana hasta que llega a su destino (una enzima o un canal iónico). Estos blancos alteran la fosforilación de proteínas a través de la inhibición de la AMP cíclico (AMPc), que actúa como un segundo mensajero dentro de la célula que resulta en la activación de las proteínas quinasas (efectos a corto plazo) y las proteínas de transcripción genética y / o transcripción de los genes (efectos a largo plazo).

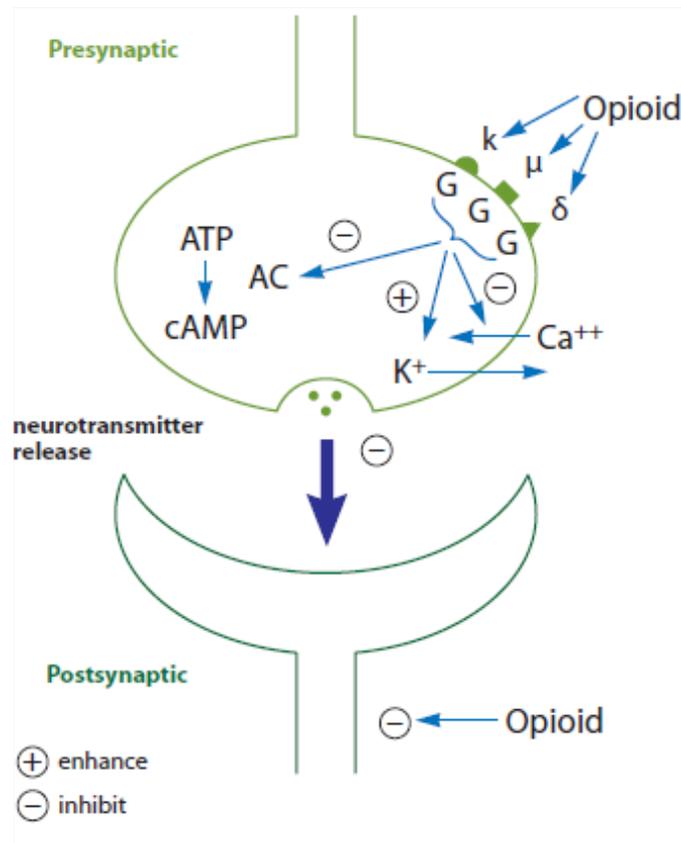
Figura 9. Acción opioide



Los receptores opioides se encuentran en las terminales presinápticas de las fibras C nociceptivas y las fibras A delta, al ser activado por un agonista opioide, pueden indirectamente inhibir los canales de calcio dependientes de voltaje, la disminución de los niveles de cAMP y el bloqueo de la liberación de los neurotransmisores del dolor, como el glutamato, la sustancia P, y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina de las fibras nociceptivas, lo que resulta en la analgesia.<sup>17</sup>

Figura 10. Localización del receptor opioide.

<sup>17</sup> MCCLEANE G. ; SMITH H. Opioids for persistent noncancer pain. Med Clin N Am 2007; 91:177-197.



Los opioides y los opioides endógenos activan los receptores presinápticos de las neuronas GABA, que inhibe la liberación de GABA. La inhibición de GABA permite que las neuronas dopaminérgicas se activen mas ávidamente y la dopamina extra en el núcleo accumbens da una sensación placentera. La variación de los efectos de los opioides pueden estar relacionados con grados variables de afinidad por diferentes receptores. Los opioides, en diferentes grados, puede antagonizar receptores Nmethyl-D-aspartato (NMDA), activando las vías descendentes de serotonina y noradrenalina del tallo encefálico. La estimulación de los receptores NMDA puede resultar en dolor neuropático y el desarrollo de tolerancia.<sup>18</sup>

### 9.3 CLASIFICACION DE LOS OPIOIDES

<sup>18</sup> MELDRUM ML. A capsule history of pain management. JAMA 2003; 290:2470- 2475.

Los opioides se pueden clasificar como naturales, semisintéticos y sintéticos. Los opioides de origen natural se puede dividir en dos clases químicas, fenantrenos (morfina y codeína) y Bencilisoquinolinas (papaverina).

Los opioides son derivados semisintéticos de la morfina a cuya estructura se han hecho varios cambios. Los opioides sintéticos se clasifican en cuatro grupos.<sup>19</sup>

Tabla 3. Clasificación de los analgésicos opioides

Naturales	Morfina Codeína Papaverina Tebaína
Semisintéticos	La heroína Dihidromorfona / morfinona Derivados de la Tebaína (etorfina, buprenorfina)
Sintéticos	Derivados de la Morfina (levorfanol, butorfanol) Derivados de Difetilpropilamine (metadona) Derivados de benzomorfanol (pentazocina) Derivados de fenilpiperidina ( meperidina, fentanilo, sufentanilo, remifentanilo, alfentanilo,)

#### 9.4 MORFINA

La morfina es una sustancia utilizada para el control de dolor moderado a severo. Este fármaco fue aislado en 1804 por el farmacéutico alemán Friedrich Wilhelm Adam Serturner, y nombrado "morphium" por el dios del sueño. La morfina es el prototipo opioide de los receptores mu y es un derivado del fenantreno.

Tras la administración oral, sólo alrededor de 40 a 50 por ciento de la dosis administrada alcanza el sistema nervioso central. La razón de esta escasa penetración es la pobre solubilidad en lípidos, la unión a proteínas, rápida conjugación con el ácido glucurónico, y la ionización de la droga a un pH

<sup>19</sup> GUTSTEIN HB, AKIL H: Opioid analgesics. In: Hardman JG, Limbird LE, ed. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, New York: McGraw-Hill; 2001:569-619.

fisiológico. La forma no ionizada de la morfina, atraviesa la barrera hematoencefálica más fácil y la alcalinización de la sangre aumenta la fracción de la morfina no ionizada. Es interesante observar que la acidosis respiratoria aumenta las concentraciones cerebrales de la morfina a causa de aumento del flujo sanguíneo cerebral secundario al aumento de la presión de dióxido de carbono, facilitado el paso de la forma no ionizada a la barrera hematoencefálica. La vida media de eliminación de la morfina es de aproximadamente 120 minutos.

La morfina es metabolizada por desmetilación y glucuronidación; esta última es la principal vía de metabolismo, produciendo la morfina-6 glucurónido (M6G) y la morfina-3 glucurónido (M3G) en una proporción de 6:1, mientras que aproximadamente el 5% de la droga es desmetilada en normorfina. La Glucuronidación se produce casi inmediatamente después de que la morfina entra en la sangre, a nivel hepático y extra hepático. Se cree que M3G en concentraciones suficientemente altas se cree que puede conducir potencialmente a la hiperalgesia; M6G se cree que es responsable de algunos efectos adicionales analgésicos de la morfina. La primera fase de este metabolismo se lleva a cabo por el CYP450 y la segunda fase por la enzima UGT2B7<sup>20</sup>. Desmetilación a través de CYP3A4 y CYP2C8 produce normorfina<sup>21</sup>. La morfina es metabolizada en pequeñas cantidades a la codeína y a hidromorfona.

9.4.1 Interacciones medicamentosas. Interacciones de morfina con otros medicamentos son raros, pero los estudios han demostrado que los fármacos que inhiben la vía UGT2B7 puede alterar la cantidad de M3G y M6G disponibles. Los medicamentos que son los inhibidores más potentes de esta vía son el tamoxifeno, el diclofenaco, la naloxona, la carbamazepina, los antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos, y las benzodiacepinas. Sin embargo, si estas alteraciones pueden no ser clínicamente relevantes. Otros estudios han demostrado que la rifampicina y la ranitidina pueden alterar el metabolismo de la morfina<sup>22</sup>. La morfina se caracteriza por tener un efecto relativamente prolongado.

9.4.2 Efectos secundarios. Su perfil de efectos secundarios se asocia con la liberación de histamina, que puede provocar broncoespasmo e hipotensión y la depresión respiratoria mediada por el núcleo accumbens en el tallo cerebral, lo

---

<sup>20</sup> Donnelly S, *et.al*. Morphine in cancer pain management. Support Care Cancer 2002; 10:13-35.

<sup>21</sup> PROJEAN D.; MORIN PE, ;Tu TM, ; DUCHARMA J. Identification of CYP3A4 and CYP2C8 as the major cytochrome P450s responsible for morphine N-demethylation in human liver microsomes. Xenobiotica 2003; 33:841-854.

<sup>22</sup> Kiang TK, Ensom MH, Chang TK. UDPglucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. Pharmacol Ther 2005; 106:97-132.

que resulta en una disminución de la respuesta a la presión de dióxido de carbono arterial, y desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha.

9.4.3 Sistema cardiovascular. La morfina puede disminuir el tono del sistema nervioso simpático lo que resulta en la disminución del tono en las venas periféricas, provocando hipotensión ortostática.

9.4.4 Tracto gastrointestinal. La morfina tiene efectos en el tracto digestivo incluyendo el espasmo del músculo liso biliar, espasmo del esfínter de Oddi, y la disminución de la motilidad intestinal que resulta en el estreñimiento.

9.4.5 Sistema renal. Efectos similares se producen en el aparato genitourinario, dando lugar a un espasmo del trígono vesical, causando retención urinaria. La morfina puede provocar náuseas y vómitos por estimulación directa de la zona gatillo quimiorreceptora en el piso del cuarto ventrículo.

9.4.6 Piel. Las alteraciones cutáneas pueden ocurrir tal como se manifiesta por vasodilatación periférica y enrojecimiento de la piel con urticaria, una respuesta a la liberación de histamina. Las formas de morfina parenteral contienen sulfitos que pueden causar anafilaxia y amenazar la vida o reacciones de tipo alérgico en personas con alergia a las sulfonamidas.<sup>23</sup>

9.4.7 Sistema respiratorio. La depresión respiratoria es el efecto colateral de los opioides más temidos por los anesthesiólogos. El tratamiento del dolor con opioides es generalmente seguro con los eventos del 0,5% o menos de la depresión respiratoria. Sin embargo, existen reportes de muerte por esta causa. El único tratamiento disponible actualmente para revertir la depresión respiratoria por opioides es la infusión de naloxona. Un opioide con alta afinidad por los receptores será necesario una mayor concentración de naloxona. El enfoque clínico de la depresión severa inducida por opioides es la naloxona para titular a efecto y continuar el tratamiento por infusión continua hasta que las posibilidades de renarcotización han disminuido.

---

<sup>23</sup>T. BOWDLE, Andrew Adverse Effects of Opioid Agonists and Agonist-Antagonists in Anaesthesia Drug Safety 1998 Sep; 19 (3): 173-189

## 10. ANALGESICOS NO OPIOIDES

En principio, los analgésicos no opioides se pueden clasificar como ácidos y no ácidos.<sup>24</sup>

Esta clasificación se basa en el valor de pKa, es decir, el pH en el cual el 50% del medicamento se encuentra disociado. Compuestos con un valor pKa de menos de 5 son considerados como los analgésicos antipiréticos ácidos.

Estas propiedades físico-químicas influyen en la farmacodinamia de los analgésicos en la medida en que se distribuyen preferiblemente a los órganos con un pH más bajo, como los riñones, el estómago y los tejidos inflamados, mientras que los analgésicos no ácidos se distribuyen en cualquier parte del cuerpo.<sup>25</sup>

El acetaminofen y la dipirona, son compuestos con propiedades analgésicas y antipiréticas, pero carecen de efectos antiinflamatorios. Los antipiréticos Ácidos están representados por el ácido acetil salicílico y los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, del cual forma parte el diclofenaco.

Una nueva investigación sobre el papel de las prostaglandinas en la sensibilización periférica y central de los procesos que ocurren después de la lesión parece abrir nuevas oportunidades para el uso de analgésicos no opioides con un efecto antiinflamatorio en el período postoperatorio<sup>26</sup>.

### 10.1 DIPIRONA (METAMIZOL)

La dipirona es un analgésico antipirético no-ácido, que pertenece al grupo químico de phenazones (phenylpirazolones). El metamizol se sintetizó por primera vez en 1920, es ahora el principal representante de este grupo para uso clínico. Su uso difiere entre regiones, mientras que es popular en algunas partes de Europa,

---

<sup>24</sup> Stephan A. Schug. Update on the role of non-opioids for postoperative pain treatment. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology Vol. 21, No. 1, pp. 15e30, 2007

<sup>25</sup>Brune K & Zeilhofer HU. Antipyretic analgesics: basic aspects. In McMahon SB & Koltzenburg M (eds.).Wall and Melzack's Textbook of Pain. Amsterdam: Elsevier, 2006.

<sup>26</sup> Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature:New biology 1971; 231(25): 232e235.

Oriente Medio, Asia, África del Sur y América Latina, no está aprobada o incluso está prohibida en algunos otros países de Europa y en particular los países anglo-estadounidenses, incluyendo los EE.UU.

10.1.1 Mecanismo de acción. El mecanismo de acción permanece siendo discutido. Sin embargo la hipótesis más aceptada es la que podría ser un inhibidor de la isoenzima COX3, lo que reduce la síntesis de prostaglandinas en el cuerno dorsal de la medula espinal.<sup>27</sup>

10.1.2 Los efectos adversos. Los datos disponibles sugieren que la dipirona no se asocia con efectos adversos gástricos o renales conocidos de los anti-inflamatorios no esteroideos.<sup>28</sup> Hay discusión sobre el riesgo de anafilaxis, sin embargo, a menudo, se describe que la caída repentina de la presión arterial este posiblemente más relacionada con la administración intravenosa rápida de dipirona. Por lo tanto, las preocupaciones y los debates en curso sobre la dipirona se relacionan principalmente con la agranulocitosis, lo que llevó a la eliminación de la dipirona de mercados como en los Estados Unidos. Sin embargo, este retiro se basó en estudios que encontraron una incidencia de agranulocitosis con el uso de este analgésico en el rango de 0.79- 0.86%, con una mortalidad de 0,57%.<sup>29</sup> Si tales números fueran correctos, entonces la mortalidad por agranulocitosis debido a metamizol en los países con un consumo de elevado debería ser tan alta como el infarto de miocardio. Estudios posteriores, como el International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia encontró un aumento de incidencia general por el uso de dipirona de 1 caso por millón, sin embargo, este mostró una amplia variabilidad regional de la incidencia.<sup>30</sup> Y esta variabilidad regional ha sido confirmada en más estudios. Se postula la diversidad genética en relación con efectos adversos.

El riesgo de agranulocitosis por metamizol tiene que ponerse en el contexto de que otros analgésicos podrían también llevar a otros riesgos graves. Un meta-

---

<sup>27</sup> Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL et al. From the cover: COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002; 99(21): 13926e13931.

<sup>28</sup> Laporte JR, Carne X, Vidal X et al. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding. Lancet* 1991; 337(8733): 85e89.

<sup>29</sup> Discombe G. Agranulocytosis caused by amidopyrine; an avoidable cause of death. *British Medical Journal* 1952; 1(4771): 1270e1273

<sup>30</sup> Maj S & Centkowski P. A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland. *Medical Science Monitor* 2004; 10(9): P193eP195.

análisis realizado por Andrade y otros se encuentran el exceso de mortalidad y efectos secundarios graves fue de 185 por 100 millones para la aspirina, 592 por 100 millones para diclofenaco, pero sólo el 20 por 100 millones para el paracetamol y el 25 por 100 millones para dipirona.<sup>31</sup> En general, el debate continúa y sigue sin resolverse, pero un número de países en los que se registra metamizol han seguido este registro cuidadosamente.

10.1.3 Uso clínico. Los datos sobre la eficacia clínica de la dipirona en dosis única en el dolor post-operatorio ha sido analizado por Cochrane,<sup>32</sup> aquí, la dipirona en comparación con el placebo mostró un NNT de 2.5 para 500 mg y de 1,9 por 1 gr. Los estudios sobre el efecto de la dipirona en la analgesia multimodal son limitados: 3 gramos de Metamizol en 24 horas resultó en la reducción del dolor y ahorrador de opioides en el rango de 20% para procedimientos menores de ortopedia y de 67% para cirugía laparoscópica.<sup>33</sup> Por otra parte, se ha demostrado que la combinación de un AINES como Ketorolaco con dipirona aumenta la eficacia analgésica.<sup>34</sup>

En general, la utilización de la dipirona como un analgésico perioperatorio no está tan bien estudiada como la otros no-opioides, sin embargo, hay una considerable experiencia clínica con su uso como componente de la analgesia multimodal en los países donde su uso es generalizado. El debate actual sobre el riesgo de causar agranulocitosis es su principal limitación.

## 10.2 ANTI- INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

10.2.1 Historia. En los años 60-70, el trabajo realizado por Vane y cols sobre las prostaglandinas (PGs), leucotrienos (Lk) y tromboxanos (Ts), y su formación a partir de ácidos grasos no saturados por medio de la acción de endoperoxidasas, de las cuales una más tarde se denominaría Ciclooxygenasa (COX); revolucionó los conceptos sobre la respuesta orgánica al trauma, el estrés y otras patologías;

---

<sup>31</sup> ANDRADE SE, :MARTINEZ C &Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998; 51(12): 1357e1365.

<sup>32</sup> Edwards JE, Meseguer F, Faura CC *et al.* Single-dose dipyrone for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; (3): CD003227.

<sup>33</sup>Steffen P, Schuhmacher I, Weichel T *et al.* Differential administration of non-opioids in postoperative analgesia, I. Quantification of the analgesic effect of metamizole using patient-controlled analgesia. *Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* 1996; 31(3): 143-147.

<sup>34</sup> Oberhofer D, Skok J & Neseck-Adam V. Intravenous ketoprofen in postoperative pain treatment after major abdominal surgery. *World Journal of Surgery* 2005; 29(4): 446-449.

más aun en 1971 identificó la inhibición de la producción de estos metabolitos mediante la administración de Aspirina y otros medicamentos anti-inflamatorios, permitiendo la comprensión del mecanismo de acción de la Aspirina, el medicamento más utilizado para el manejo del dolor y la inflamación de la época. La importancia de este trabajo fue tan grande que en 1982 Sir John R. Vane, Sune K. Bergström y Bengt I. Samuelsson recibieron el premio Nobel de Medicina por sus descubrimientos concernientes a “Prostaglandinas y sustancias relacionadas biológicamente activas”.<sup>35</sup>

Los efectos farmacológicos de la Aspirina y medicamentos afines fueron esclarecidos al igual que sus efectos secundarios, de los cuales las úlceras pépticas producidas por la inhibición de las prostaglandinas eran los de mayor importancia. La investigación en este campo llevó a que en 1992 el grupo del Dr. Daniel Simmons identificara dos formas de ciclooxigenasas las cuales denominó ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2), estas producen PGs a partir del ácido araquidónico (AA), pero sus funciones difieren dependiendo del sitio y forma de su generación. El Dr. Simmons pudo establecer que las PGs producto de la acción de la COX-2 eran responsables de la fiebre, el dolor y la inflamación, así como las PGs producto de la acción de la COX-1 eran protectoras gástricas por su acción en este medio ácido y participan en el inicio de la agregación plaquetaria.<sup>36</sup>

Nuevos medicamentos se desarrollaron basados en el parámetro de la inhibición selectiva de la COX-2, con el objetivo terapéutico de lograr el control del dolor, la fiebre y la inflamación, evitando los efectos secundarios de los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) no selectivos. La introducción de los inhibidores selectivos de la COX 2 en 1990 prometía una revolución en la terapia con AINES por su mayor especificidad por el sistema de la COX2, y el perfil de seguridad sobre el tracto gastrointestinal superior; pero por la evidencia de los efectos adversos cardiovasculares que incluyen un incremento del riesgo de IAM, fueron sacados del mercado en Europa y Norte America.

Los AINES comunes en su mayoría son tóxicos en animales; en el 2002 el grupo del Dr. Simmons de la Brigham Young University (Provo-Utah-E.U.) realizando un estudio en búsqueda de un analgésico menos tóxico en caninos, descubrió accidentalmente tres nuevas isoformas de la enzima COX que derivan de la COX-

---

<sup>35</sup> Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet* 2000; 355:646–48.

<sup>36</sup> Hawkey CJ. Cyclooxygenase inhibition: Between the devil and the deep blue sea. *Gut* 2002;50(Suppl III):iii25–iii30.

1, denominadas Ciclooxygenasas parciales 1a (PCOX-1a), 1b (PCOX-1b) y la Ciclooxygenasa-3 (COX-3).<sup>37</sup> Estos descubrimientos han abierto las puertas para nuevas terapias con menores efectos adversos posibles.

10.2.2 Mecanismo de acción de los Aines. La célula sintetiza prostaglandinas en respuesta a una injuria celular, la inhibición de las prostaglandinas inhibe la inflamación. Los AINES ejercen su acción antiinflamatoria por inhibición de la actividad de la ciclooxygenasa, que transforma los fosfolípidos derivados del Acido Araquidónico en prostaglandinas.

Figura 11. Mecanismo de acción de la ciclooxygenasa<sup>38</sup>



10.2.2.1 Ciclooxygenasa 1. La COX-1 la cual no es estimulada por citoquinas proinflamatorias es una enzima CONSTITUTIVA, presente en la mayoría de las células y asociada con la regulación de la hemostasis, la integridad del tracto gastrointestinal y renal, la función plaquetaria y la diferenciación de macrófagos.

<sup>37</sup> Henry C. COX-3 Found. Chem Eng News 2002; 80(38):3.

<sup>38</sup> Miguel A. cruz. AINES vs Coxib en dolor perioperatorio. Revista colombiana de anestesiología, 31:189, 2003

Aunque su inhibición puede tener algunos efectos antiinflamatorios, los efectos adversos de los AINES están principalmente relacionados con la inhibición de otras funciones importantes de la COX -1.

10.2.2.2 Cicloxigenasa 2. La COX-2 es una enzima INDUCIBLE y está más específicamente asociada con inflamación. La inhibición selectiva de la COX-2 permite una reducción de la infamación sin los efectos adversos.

De cualquier forma todos los AINES tienen algunos efectos de inhibición sobre la actividad COX- 1 y COX -2, así que ninguno es absolutamente selectivo para la COX-2

Las recientes descripciones sobre la COX-3 ha abierto nuevas oportunidades terapéuticas en el tratamiento de condiciones inflamatorias, se conoce la capacidad del Paracetamol para inhibir esta enzima. Los efectos antipiréticos del acetaminofen pueden explicarse mediante la inhibición de la COX-3, ya que la inhibición de esta conlleva a la inhibición directa de la síntesis de la PGE2 inhibiendo la producción y mantenimiento del estado febril, incluso ante el estímulo de las PGs COX-1 y COX-2 sobre el endotelio del área pre-óptica del hipotálamo. Posterior a la identificación de la COX-3 Chandrasekarhan et al,<sup>39</sup> en el desarrollo del estudio sobre analgésicos en caninos, estudiaron una serie de AINES y analgésicos no anti-infl amatorios como el acetaminofen, la cafeína, el fenacetín y la dipirona, con el objetivo de observar el comportamiento de estos sobre la COX-3. De los medicamentos involucrados en la prueba (tabla 4) hallaron que el fenacetín y el acetaminofen son los únicos de estos que inhibe en forma selectiva la COX-3 a bajas concentraciones, el ibuprofeno y el diclofenaco inhibieron las tres formas de la COX y la dipirona inhibió la COX-1 y la COX-3.

Tabla 4. Grados de inhibición de las isoformas de la cicloxigenasa.

Medicamento	Cox -1	Cox -2	Cox – 3
Acetaminofen	>1000	>1000	460
Aminopirina	>1000	>1000	688
Antipirina	>1000	>1000	863
Aspirina	10	>1000	3.1

<sup>39</sup> Chandrasekharan NV, Dai H, Lamar Turepe Roos K, Evanson K, Tomsik J, Elton T, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. PNAS 2002; 99:13926-31.

Diclofenac	0.035	0.041	0.008
Dipirona	350	>1000	52
Ibuprofeno	2.4	5.7	0.24
Indometasina	0.010	0.66	0.16
Fenacetin	>1000	>1000	102
Cafeína	>1000	>1000	>1000
Talidomida	>1000	>1000	>1000

El mecanismo de producción de analgesia a nivel central no es tan claramente explicado por la inhibición de la COX-3 y postulan que este puede deberse a su leve efecto sobre la COX-1 y COX-2.<sup>40</sup>

10.2.2.3 Cicloxigenasa 3. SÍNTESIS, ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DE LA COX-3. La COX-3 y las PCOX son sintetizadas a partir del gen que codifica la COX-1, la COX-3 está ubicada en el cromosoma 9, a diferencia de la COX-1 mantiene 1 intron en su mRNA. Este cambio estructural hace que la COX-3 se dirija a nivel celular hacia el retículo endoplasmático y la envoltura nuclear; la COX-3 posee capacidad de realizar glicosilación similar a la realizada por la COX-1 y COX-2, es decir, tiene la capacidad de sintetizar PGs a partir del AA; las PCOX no poseen esta capacidad y hasta el momento no se ha postulado función alguna para estas. La COX-3 cuenta dentro de sus propiedades la de ser constitutiva como la COX-1 y no inducida como la COX-2, igualmente su concentración es inversa a la concentración de peróxidos en los tejidos.<sup>41</sup>

10.2.2.4 Distribución de la COX-3. La distribución de la COX-3 se ha establecido en perros, ratas y humanos; estos trabajos han permitido la realización de un mapa inicial de la localización de la enzima en el organismo, siendo una característica determinante la concentración de peróxidos del tejido estudiado. La mayor concentración de la isoenzima es a nivel vascular del sistema nervioso central (SNC) más específicamente en el endotelio de los plexos coroideos; en el encéfalo, se ha logrado su identificación a nivel de células de soporte como astrocitos, oligodendrocitos y pericitos, entre otros<sup>42</sup>. En cuanto a las regiones del encéfalo donde se identificó la presencia de la isoenzima se encuentran:

<sup>40</sup> Rowbotham DJ. Pain Management. Anaesthesia 2003;58(12):1196

<sup>41</sup> Shaftel SS. COX-3: A splice variant of cyclooxygenase-1 in mouse neural tissue and cells. Brain Res Mol Brain Res 2003;119(2):213-5

<sup>42</sup> Chandrasekharan NV, Dai H, Lamar Turepe Roos K, Evanson K, Tomsik J, Elton T, *et al.* COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. PNAS 2002; 99:13926-31.

epitálamo, hipotálamo e hipocampo; en menor proporción se halla en cerebelo y la médula espinal, sobre el área pre-óptica del hipotálamo o por inhibición directa de la COX-3 con bloqueo de la síntesis de la PGE2 mediador final del proceso.<sup>43</sup>

Las PGs COX-3 no son inducidas y a su vez su expresión es inversa a la concentración de peróxidos, por esto no están en las zonas de inflamación (ricas en peróxidos) y al igual tampoco toman parte en la instauración del dolor a nivel periférico el cual es mediado por las PGs COX- 2 principalmente. Entonces el papel de las COX-3 es a nivel central involucrando mecanismos tanto encefálicos como medulares; las teorías divergen en este punto: Chandrasekarhan postula a las PGs COX-3 como las directas responsables de la producción central del dolor; por otro lado Warner,<sup>44</sup> entre otros autores, postulan la presencia de unas variantes de la COX-2 que llaman COX-2 (inducida) y COX-2b (constitutiva), esta última expresándose en mayor concentración a nivel encefálico, y que sería en conjunto con la COX-3 las causantes del dolor a nivel central<sup>45</sup>. No es claro cómo las PGs COX-3 participan en la instauración del dolor a nivel central, pero sí que la inhibición de la COX-3 produce analgesia a nivel central.<sup>46</sup>

### 10.3 USO PERIOPERATORIO DE LOS AINES

El uso perioperatorio de los inhibidores de la ciclooxigenasa ha ganado un creciente interés por que la fisiopatología del dolor nociceptivo después de la cirugía y otros traumas ha sido mejor entendida. Si bien es evidente que la lesión tisular aguda del cirujano causa una descarga de los nociceptores y posteriormente se desencadena una reacción inflamatoria desde el sitio de la injuria como prostaglandinas, la serotonina, bradiquinina, histamina, ATP y protones. En particular, las prostaglandinas juegan el papel más importante y contribuyen significativamente a un proceso llamado sensibilización periférica, es decir, la amplificación de la entrada nociceptiva por la activación de las neuronas y

---

<sup>43</sup>Bela K. Regional distribution of cyclooxygenase-3 in mRNA in the rat central nervous system. *Brain Res Mol Brain Res* 2004;126(1):78-80

<sup>44</sup> Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenase-3 (COX-3): Filling in the gaps toward a COX continuum?. *PNAS* 2002; 99:13371- 13373.

<sup>45</sup> Schwab JM. COX—3 the enzyme and the concept: stepstowards highly specialized pathways and precision herapeutics? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003;69(5): 339-43

<sup>46</sup> Burkhard H, Brune K. Pain and osteoarthritis: New drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(5):628-633

el aumento de la excitabilidad periférica.<sup>47</sup> Investigaciones más recientes han identificado la importante contribución de la sensibilización central en el SNC a este proceso, aquí, la concentración de prostaglandinas se incrementa por la activación de la isoenzima ciclooxygenasa-2 (COX-2).<sup>48</sup>

Consecuencias de la sensibilización central y periférica son la hiperalgesia y la alodinia en el área de la lesión. Sobre la base de estos resultados, es evidente que, si bien los opioides son capaces de proporcionar un alivio significativo del dolor postoperatorio, los compuestos anti-inflamatorios inhibidores de la COX-2, y en consecuencia la producción de prostaglandinas periféricas y centrales, puede reducir la sensibilización periférica y central y por ende, ofrecer analgesia a través de un abordaje de causalidad. Estos resultados subrayan que tanto los AINES no selectivos y selectivos, podrían desempeñar un papel más importante en el tratamiento del dolor postoperatorio. Estos compuestos son especialmente eficaces cuando se utilizan como uno de los componentes de la analgesia multimodal, de tal modo, proporcionando una analgesia superior, permitiendo la reducción de las dosis de opioides y los posibles efectos adversos de los opioides.

#### 10.4 MECANISMOS DE DAÑO DE LOS AINES

En los Estados Unidos La artritis reumatoidea afecta a más de 2 millones de personas y la osteoartritis con cerca de 2 millones; los AINES se han convertido y permanecen como los medicamentos más prescritos usualmente para el dolor y la inflamación alrededor del mundo.

El daño del tracto GI superior fue el primer efecto reconocido clínicamente pero otros órganos y sistemas pueden también ser afectados. Estos efectos adversos son comunes y potencialmente serios, el 60% de los pacientes que usan AINES en forma crónica padecen alguno de estos efectos no deseados<sup>26-28</sup>.

#### 10.5 LOS EFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos de los AINEs no selectivos están directamente vinculados a su mecanismo de acción.

---

<sup>47</sup> Woolf PC. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *British Journal of Anaesthesia* 1989; 63: 139-146.

<sup>48</sup> Samad TA, Moore KA, Sapirstein A *et al.* Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 2001; 410(6827): 471-475.

10.5.1 Sistema gastrointestinal. Los efectos adversos del tracto gastrointestinal superior son los más conocidos de los antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo desde hace algunos años se ha mencionado los efectos sobre el intestino delgado y el colon y que la magnitud del daño puede ser mayor que la gastropatía asociada por AINES. Todavía no es claro como los AINES afectan el Tracto gastrointestinal bajo. Sin embargo los mecanismos de lesión de la vía digestiva superior es mediada por 2 mecanismos injuria local no dependiente de prostaglandinas y por la inhibición sistémica de la enzima COX1. Esto lleva a una reducción en las prostaglandinas requeridas en la actividad citoprotectora para una efectiva defensa de la mucosa. Los mecanismos subyacentes del daño causado por los AINES en el TGI incluyen la disrupción de la capa protectora de moco, inhibición de la secreción protectora de bicarbonato, vasoconstricción (causando hipoxia tisular local), y los efectos tópicos en los cuales los AINES son atrapados en las membranas celulares llevando a una necrosis epitelial superficial.<sup>49</sup>

Estudios endoscópicos indican que el 20- 30 % desarrollan ulcera péptica <sup>29- 32</sup> y síntomas de dispepsia y ardor epigástrico ocurren en el 60% de los pacientes que toman AINES <sup>23- 33</sup>. La incidencia anual de complicaciones y úlceras sintomáticas es del 2.5- 4.5 % y la incidencia anual de complicaciones serias (perforación, hemorragia y obstrucción)<sup>35- 36</sup> del 1- 1.5%.

La toxicidad gastrointestinal es un problema importante. Si bien esto fue pensado como un efecto del uso a largo plazo, hay ahora datos suficientes para sugerir que incluso cinco a siete días de uso de AINE en pacientes de edad avanzada puede resultar en tasas de úlceras de 20- 40%.<sup>50</sup>

10.5.2 La toxicidad renal con el uso de AINES. resulta en el hecho de que las prostaglandinas mantienen el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular, especialmente en la hipertensión y la hipervolemia, además de regular la reabsorción de agua y sodio y la excreción de potasio.<sup>51</sup> Por lo tanto, los AINES

---

<sup>49</sup> (Nonsteroidal Anti- inflammatory Drugs and Lower Gastrointestinal Complications; Angel Lanas, Gastroenterol Clin N Am 38(2009) 333-352)

<sup>50</sup> Stoltz RR, Harris SI, Kuss ME et al. Upper GI mucosal effects of parecoxib sodium in healthy elderly subjects. The American Journal of Gastroenterology 2002; 97(1): 65e71.

<sup>51</sup>. Cheng HF & Harris RC. Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Current Pharmaceutical Design 2005; 11(14): 1795e1804.

afectan la perfusión renal, sino también la retención de sodio, edema e hipertensión. En adultos con función renal normal, los AINEs tienen sólo efectos leves en la depuración de creatinina y la excreción de potasio en el postoperatorio inmediato, un meta-análisis sugiere que los AINEs no se deben evitar en los adultos con función renal preoperatoria normal por las preocupaciones sobre la insuficiencia renal postoperatoria.<sup>52</sup> Sin embargo, los pacientes con hipotensión significativa y/o hipovolemia tienen mayor riesgo de isquemia renal y daño funcional, así como las personas mayores, pacientes con enfermedades del corazón, cirrosis hepática con ascitis y la diabetes. El uso de AINEs en combinación con otros fármacos nefrotóxicos como los diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antibióticos aminoglucósidos son un factor de riesgo adicional.

Hepatotoxicidad de los AINE, en particular en el uso postoperatorio a corto plazo, no es una cuestión relevante.<sup>49</sup>

10.5.3 Coagulación. Otro de los efectos adversos de importancia específica para el período peri-operatorio es el deterioro de la función plaquetaria por AINEs no selectivos, ya que pueden prolongar el tiempo de sangrado en un 30%.<sup>53</sup> Las consecuencias son un aumento del riesgo de sangrado POP después de prostatectomía transuretral, revascularización miocárdica, mastectomía e histerectomía, y reintervención en amigdalectomía vinculados con el uso de AINES.<sup>54</sup>

10.5.4 Los efectos adversos cardiovasculares de los AINES. Se describe el incremento de la presión sistólica y diastólica, y esto puede precipitar la falla cardíaca aguda y el infarto del miocardio. La mayoría de los AINES tiende a incrementar el riesgo cardiovascular, y estudios recientes sugieren un incremento del riesgo de IAM con el uso corriente de Rofecoxib, Diclofenac, e ibuprofeno, pero no con Naproxeno. El ensayo clínico Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR) ensayo que comparaba rofecoxib con naproxeno en 8.000 pacientes durante 9 meses reportaron menos eventos adversos gastrointestinales graves con rofecoxib, comparado con naproxeno. La evidencia acumulada de los estudios

---

<sup>52</sup> Lee A, Cooper MC, Craig JC *et al.* Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; (2):CD002765.

<sup>53</sup> Moiniche S, Romsing J, Dahl JB & Tramer MR. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. *Anesthesia and Analgesia* 2003; 96(1): 68-77.

<sup>54</sup> Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE *et al.* Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. *Archives of Internal Medicine* 2005; 165(9): 978-984.

argumenta fuertemente este efecto para una de los inhibidores de la COX-2. Un metanálisis con 130541 pacientes sobre los efectos de los COX- 2 selectivos sobre la TA concluye que los coxib producen mayor incremento de la presión arterial comparado con los no selectivos y con placebo.<sup>55</sup> Además, ahora también se ha hecho evidente que todos los AINEs no selectivos, así como inhibidores de la COX-2, llevan a un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares, los cuales parecen ser dosis dependientes y diferentes para los distintos grupos de estos fármacos.<sup>56</sup>

## 10.6 USO CLÍNICO

La eficacia analgésica de los AINEs se ha estudiado ampliamente con dosis única, un meta-análisis mostró NNT en el rango de 2.3- 2.6 para la mayoría de los AINEs en dosis terapéutica. Los AINEs son insuficientes solos en el manejo del dolor postoperatorio severo y debe ser utilizado como un componente de la analgesia multimodal.<sup>57</sup>

---

<sup>55</sup> Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An update meta-analysis; Clara C. Chan. *Journal of hypertension* 2009, 27:2332-2341.)

<sup>56</sup> Kearney PM, Baigent C, Godwin J et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional nonsteroidal

<sup>57</sup>Australian and New Zealand College of Anaesthetists & Faculty of Pain Medicine. *Acute pain management: scientific evidence*. 2nd ed. Melbourne: Australian and New Zealand College of Anaesthetists, 2005.

## 11. REVISION DE ARTICULOS

### 11.1 DICLOFENACO

El diclofenaco es un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (NSAID), disponible como sal potasica (de liberación inmediata) o sal sodica (de liberación retardada). En una revisión sistemática de Cochrane de 2010, se evalúa una dosis única oral de diclofenaco para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio. La búsqueda se realizó en las principales bases de datos, se tomaron en cuenta quince estudios con 1.512 participantes. En general 50% al 60% de los pacientes experimentaron al menos un 50% de alivio del dolor durante 4 a 6 horas a cualquier dosis de diclofenaco, en comparación con 10 a 20% de la disminución con el uso de placebo, dando NNT de 2,5 para las dosis de 25 mg a 100 mg. A los 50 mg y 100 mg, NNT de diclofenac potásico (2.1 y 1.9) fue significativamente menor (mejor) que para diclofenaco sódico (6.7 y 4.5 ). El tiempo medio de uso de medicación de rescate fue de 2 horas para placebo, 4,3 horas para diclofenaco 50 mg y 4.9 horas para diclofenaco 100 mg. Los eventos adversos fueron similares al placebo, sin eventos graves. Se concluye que el diclofenaco orales es un tratamiento eficaz de dosis única para el dolor postoperatorio de moderado a severo. No hubo diferencia significativa entre diclofenaco y placebo en la incidencia de eventos adversos.<sup>58</sup>

En el escenario del manejo de dolor en postoperatorio de colecistectomías y además de apendicectomias se comparó la eficacia de parecoxib para el control del dolor postoperatorio y la menor necesidad de opioides con menos efectos secundarios en comparación con Diclofenac en el servicio de recuperación del Hospital Militar Central. Se tuvieron en cuenta para el análisis estadístico 142 pacientes. El diclofenaco 75 mg IV demostró similar efectividad analgésica, necesidad de opioides, tiempo medio de estancia y efectos adversos al compararse con parecoxib 40 mg IV, sin diferencias estadísticamente significativas.<sup>59</sup>

---

<sup>58</sup> Derry, Philip. Single dose oral diclofenac for acute postoperative pain in adults. Cochrane Pain, palliative and Supportive Care Group Cochrane Database of Systematic Reviews. 1, 2009.

<sup>59</sup> Andrea P. Villamil Comparación de Parecoxib vs Diclofenac en el manejo del dolor postoperatorio y requerimiento de opioide en apendicectomias y colecistectomias en el Hospital Militar Central. Revista colombiana de anestesiología. 32-261:2004

## 11.2 DIPIRONA

La dipirona como analgésico es comúnmente usada para tratar el dolor postoperatorio, dolor cólico, dolor por cáncer y la migraña, y en muchos países como Rusia, España, Brasil, y en muchas partes de Sudamérica y África, que es el analgésico no opioide más popular de primera línea de analgésicos. En otros ha sido prohibido (por ejemplo, EE.UU., Reino Unido) debido a su asociación con discrasias sanguíneas como la agranulocitosis.

Una revisión sistemática de Cochrane en el que evalúan cuantitativamente la eficacia analgésica y los efectos adversos de la dipirona en dosis única para el manejo de dolor postoperatorio de moderado a severo, comparandola con la eficacia de otros medicamentos evaluados de la misma forma. La revisión incluyo quince estudios, ocho con placebo y siete con un control activo (dexketoprofeno oral 12,5 mg o 25 mg, 10 mg de ketorolaco oral, petidina intramuscular de 100 mg o de ketorolaco, 30- 100mg de tramadol IV). En cinco ensayos (288 pacientes) la proporción de pacientes con alivio del dolor al menos del 50% con 500 mg de dipirona dosis unica oral fue de 73 % y con placebo fue del 32% en dolor moderado a severo postoperatorio. En dos estudios (113 pacientes) la tasa de respuesta con dipirona oral 1 g fue de 69% y con placebo fue del 20%. En un estudio (70 pacientes) la tasa de respuesta con dipirona intramuscular 2 g fue de 74% y con placebo fue del 46%. Se concluye que la dosis única de dipirona parece tener eficacia similar al ibuprofeno 400 mg y otros analgésicos usados frecuentemente en el tratamiento del dolor postoperatorio moderado a severo. Los efectos adversos más frecuentes fueron somnolencia, malestar gástrico y náuseas.<sup>60</sup>

En la Revista Colombiana de Anestesiología encontramos diferentes artículos que comparan la eficacia analgésica de los antiinflamatorios no esteroideos; un estudio del Dr. Mario Mejia, en el hospital San Ignacio en pacientes para cirugía electiva ortopédica, ginecológica y abdominal sobre el manejo preventivo del dolor postoperatorio con Ketoprofeno IV y el efecto ahorrador de opioides. Se presentó una reducción modesta, pero significativa en la cantidad de morfina necesaria para un control adecuado del dolor postoperatorio en los pacientes que recibieron

---

<sup>60</sup> Rees, Jayne. Single dose dipyron for acute postoperative pain. Cochrane Pain, Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

ketoprofeno, en comparación a los que recibieron placebo.<sup>61</sup> Por otra parte, se ha demostrado que la combinación de un AINES como Ketorolaco con dipirona aumenta la eficacia analgésica.<sup>62</sup> Otro estudio realizado en el mismo hospital por el Dr. Cataño y fuera de salas de cirugía, busco comparar la efectividad analgésica de butil bromuro de hioscina más dipirona con tramadol y con diclofenaco en el manejo de pacientes con cólico renal, encontró que los medicamentos utilizados logran de manera similar una disminución significativa de la intensidad del dolor en los pacientes con cólico renoureteral y recomiendan que la selección del medicamento para el manejo inicial se fundamente en la disponibilidad en el servicio y su perfil de seguridad. En el manejo del cólico ureteral, posicionado siempre en los mas altos rangos en las escalas del dolor, el uso de n-butil bromuro de hioscina 20 mg IV + diclofenaco 75mg IM posee la misma efectividad analgésica que al combinar la buscapina con tramadol 100 mg IV o con dipirona 2,5 gr IV, evaluada por el porcentaje de disminución del valor en la escala de dolor, cabe anotar que la presentación de nauseas y vomito con el diclofenaco fue muy baja.<sup>63</sup>

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo en 74 pacientes ASA I y II, sometidos a cirugía maxilofacial en el Hospital «Guillermo Luis Fernández Hernández-Baquero», Holguín, Cuba, desde enero a septiembre 2005, cuyas edades oscilaron entre 18 y 55 años se sometieron a anestesia general; se demostró se demostraro igual efectividad analgésica para el manejo del dolor posoperatorio de cirugía maxilofacia con Diclofenaco 50 mg IV y tramadol 1mg/kg IV , sin embargo el diclofenaco no presentó efectos adversos inmediatos o a corto plazo en comparación con el tramadol en donde se presentaron náuseas (2.7%) y vómito (5.4%).<sup>64</sup>

Otro estudio realizado en Turquía por Saray A. y colaboradores para determinar la potencia de diclofenaco 75 mg IM en comparación con dipirona 1 gr IM en el control del dolor postoperatorio, después de intervenciones de cirugía plástica bajo anestesia general. Encontraron que la dipirona, disminuyó la necesidad de analgesia adicional durante las 18 horas después de la cirugía. Esto también se asoció con puntuaciones de dolor significativamente más bajas. El uso de diclofenaco, se asoció con menos efectos secundarios, a pesar de una reducción en el número en la mayoría de los pacientes. Se concluye que la dipirona es

---

<sup>61</sup> MEJÍA, Mario. Manejo preventivo del dolor postoperatorio con ketoprofeno IV y efecto ahorrador de narcóticos. revista colombiana de anestesiología y reanimación.1995

<sup>62</sup> Oberhofer D, Skok J & Neseck-Adam V. Intravenous ketoprofen in postoperative pain treatment after major abdominal surgery. World Journal of Surgery 2005; 29(4): 446-449.

<sup>63</sup> CATAÑO, Juan G.. N-butilbromuro de hioscina más dipirona, tramadol y diclofenaco en el manejo del cólico renoureteral UNIVERSITAS MÉDICA 2004 VOL. 45 Nº 2

<sup>64</sup> Carlos de la Paz Estrada, Analgesia preventiva con tramadol y diclofenaco en cirugía maxilofacial 34, 15; 2006

significativamente superior al diclofenaco para la reducción del dolor postoperatorio después de la cirugía plástica en las primeras 18 horas y reduce la necesidad de analgesia adicional.<sup>65</sup>

Encontramos un estudio realizado en Alemania y publicado en la revista de Dolor Agudo en el 2002 que comparó la eficacia del uso conjunto dos fármacos (dipirona 3 dosis de 1 mg IV y diclofenac 2 supositorios de 100mg) con placebo, en 48 pacientes sometidos a cirugía de ortopedica menor y valoró la reducción del consumo de opioides del postoperatorio al igual que la reducción del dolor. En este estudio se concluye que terapia combinada de dipirona y diclofenaco reduce significativamente el consumo de opioides en el postoperatorio en las primeras 24 horas en cirugía al igual que el nivel de dolor en el postoperatorio inmediato; y no encontraron diferencias significativas en la incidencia de efectos secundarios entre los dos grupos. Y finalmente concluyen que el tratamiento es razonable y recomendable para el manejo del dolor postoperatorio después de cirugías músculoesqueléticas, si los posibles efectos adversos son tenidos en cuenta.<sup>66</sup>

---

<sup>65</sup> Saray A, Diclofenac and metamizol in postoperative analgesia in plastic surgery. Acta Chir Plast. 2001;43(3):71-6.

<sup>66</sup> Peter Steffen, Metamizol and diclofenac profoundly reduce opioid consumption after minor trauma surgery. Acute Pain 4 (2002) 71-75

## 12. ANTECEDENTES

El alivio del dolor postoperatorio después de una intervención quirúrgica, generalmente no se puede lograr con los opioides solos en todos los pacientes sin que se presente depresión respiratoria u otros efectos adversos importantes; en la práctica médica, por lo tanto se requiere el uso de otros agentes analgésicos como complemento para minimizar los efectos nocivos y facilitar una recuperación y rehabilitación para actividades diarias y el trabajo.

El diclofenaco y el metamizol si bien comparten el mecanismo de acción, modulando la respuesta inflamatoria por inhibición de la ciclooxigenasa (COX) se han descrito diferentes isoenzimas y diferentes mecanismos para modular la transducción del dolor, atenuando la sensibilización nociceptiva periférica causada por el trauma quirúrgico.

El trabajo de investigación surge como una necesidad para determinar si el manejo analgésico intraoperatorio pueden mejorar la calidad de la analgesia y la satisfacción del paciente en el POP mediante el uso simultaneo de dos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Se piensa que la aplicación de AINES combinados podría tener un efecto sinérgico disminuyendo el dolor POP, los requerimientos de opioides y los efectos adversos de estos.

Se realizo una búsqueda sistemática acerca del uso de AINES combinados para el manejo del dolor POP y se prestó especial atención al uso de estos en colecistectomías.

Se utilizaron para la búsqueda las siguientes palabras “AINES AND METAMIZOL AND PAIN MANAGEMENT, y limitando la búsqueda a la población de nuestro interés: Humans, English, All adults y adolescent, se obtiene un total de 284 artículos, de los cuales solo 12 articulos fueron de interés para el estudio.

Luego “DICLOFENAC OR METAMIZOL AND CHOLECYSTECTOMY” limitando también la búsqueda encontrando 11 artículos de los cuales 6 fueron de nuestro interés, porque valoraban los efectos en el manejo del dolor postoperatorio de los diferentes analgésicos.

También se realizó una búsqueda por tópicos en la Revista Colombiana de Anestesiología, encontrando artículos referentes al manejo del dolor POP que

comparaban dos Aines y coxib los cuales fueron tomados en cuenta para la revisión. Se revisaron las referencias bibliográficas de estos artículos y algunos se incluyeron en la revisión.

En los estudios revisados se encontró solo uno que utilizara la combinación de Diclofenaco y Dipirona (Metamizol), pero la administración de diclofenaco era en supositorios y lo compraron con placebo; otros estudios que compararan la eficacia individual de los medicamentos encontrando resultados variables en los estudios, En la mayoría sin encontrar diferencias significativas para el control del dolor POP y algunos mostraban mayor eficacia de la Dipirona sobre el Diclofenaco para el manejo del dolor pero menores efectos adversos del Diclofenaco, asociado al uso de opioides.

No se encontraron estudios que reportaran efectos adversos mayores cuando los AINES se utilizaban para el manejo del dolor POP, en dosis única aunque tampoco se menciona el uso de AINES combinados.

No se cuenta con estudios locales que comparen la eficacia de los AINES.

## 13. POBLACIÓN UNIVERSO Y MUESTRA

### 13.1 POBLACIÓN

Pacientes sometidos a Colectomía abierta o laparoscópica en el Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo y la clínica Medilaser Neiva en el periodo anotado.

### 13.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes sometidos a colectomías simple por colelitiasis, colecistitis aguda o Hidrocolecisto bien sea de urgencia o programada.
- Pacientes mayores de 18 años y menores de 55 años
- ASA 1 y 2

### 13.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se realizara exclusión para el estudio de aquellos pacientes que presentes las siguientes condiciones:

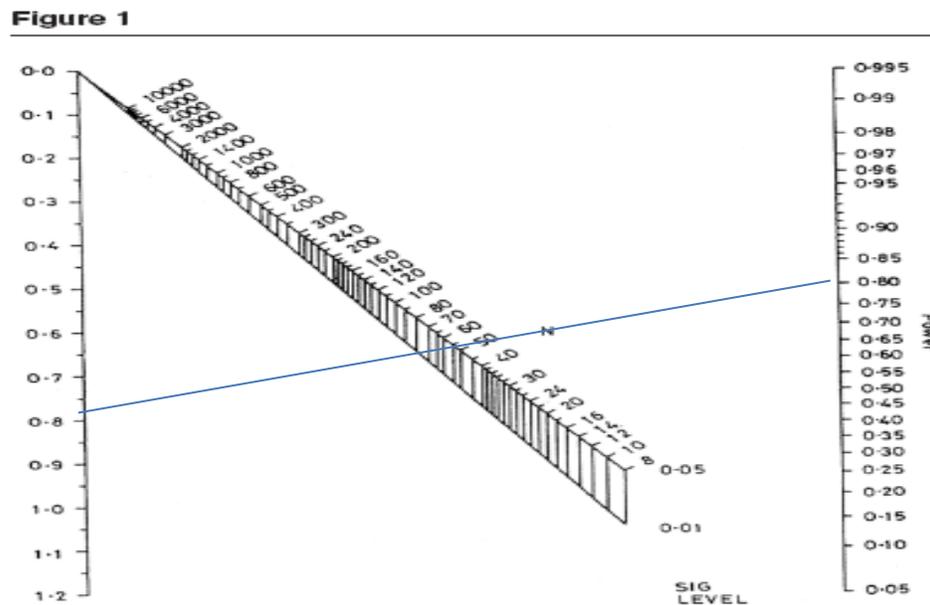
- No aceptación para pertenecer al estudio.
- Rechazo de la técnica anestésica por parte del anesthesiologo asignado al caso.
- Patología que contraindique el uso de técnica anestésica estandarizada.
- Antecedente de HTA, DM no controlada.
- Enfermedad Acido péptica o antecedente de sangrado gastrointestinal.
- Alteraciones de la coagulación.
- Embarazo.

- Alergia a los AINES, Opioides o Anestésicos locales.
- Uso de AINES 6 horas antes de la cirugía.
- Consumo de sustancias psicoactivas o fármacodependencia.
- Que tenga patología asociada con su enfermedad (Sepsis de origen biliar, Pícolecisto, Obstrucción de la vía biliar o colestasis, pancreatitis asociada)

### 13.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA

13.4.1 Calculo de la muestra. Según el cálculo de diferencia estandarizada; usada luego, en el nomograma de Altman, la muestra fue de 50 pacientes (Figura 12). Teniendo en cuenta que se busca una diferencia en la calidad de la analgesia entre uno y otro grupo del 30%, con una significancia del 0.8% ( $\alpha = 0,08$ ) y un poder del 80% ( $\beta = 20\%$ ) adicionando un 20% más de pacientes por posible pérdida durante el estudio, la muestra total calculada fue de 60 pacientes que fueron divididas en dos grupos de 47 pacientes.

Figura 12. Nomograma de Altman<sup>67</sup>.



Como la variable que mide el efecto es continua y esta determinada por el consumo de Morfina en mg/24horas y se pretende determinar una diferencia entre dos o más grupos, utilizamos la fórmula para calcular el tamaño de la muestra para comparar promedios entre dos o más grupos.

La desviación estándar estimada para cada grupos fue de 2.6, la media de consumo total de morfina en 24 horas fue de 5.3 mg datos basados en los resultados publicados en el 2004 por Andrea Villamil y Pilar Rincón del Hospital Militar Central en una población de pacientes sometidos a colecistectomía y apendicetomía <sup>(59)</sup>.

La diferencia propuesta en este estudio fue de 2.6 mg, con estos datos el tamaño de cada grupo a comparar es de 16 para obtener un error  $\alpha$  de 0.05, Significancia estadística de 95%, Error  $\beta$  de 0.2 y un Poder estadístico de 80%.

## 14. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Las variables consideradas para el desarrollo del estudio fueron: edad, peso, talla, sexo, tiempo quirúrgico, estado físico ASA, presión arterial, frecuencia cardíaca, dolor POP, titulación con opioides, dosis de rescate, efectos secundarios de estos, control de efectos secundarios, satisfacción del paciente. (Anexo A).

### 14.1 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR SESGOS

Para controlar sesgos se plantea la realización del estudio doble ciego, la aleatorización de las pacientes a los grupos de comparación y la identificación de variables consideradas de confusión.

Los pacientes que ingresen al estudio serán asignados mediante aleatorización simple a uno de los tres grupos de comparación, mediante una tabla de números aleatorios esperando con esta medida que las variables demográficas queden distribuidas por el azar.

El estudio será doble ciego, el medicamento será preparado por el funcionario de farmacia según el grupo asignado, preparado en bolsas de solución salina de 100 cc, de manera que la presentación externa de los medicamentos sea similar. Las bolsas serán entregadas al residente y/o anestesiólogo encargado del caso quien lo aplicara previo a la incisión quirúrgica.

La evaluación del dolor sera realizada por el médico de la UCPA o por el residente y/o anestesiólogo encargado del caso y anotado en la hoja de recolección de datos al igual que la dosis requerida de opioides y los efectos adversos.

### 14.2 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

14.2.1 Preoperatorio. Una vez calculada la muestra, se realizó aleatorización simple de los pacientes. Se explicó la metodología, el objetivo. Se verificó el diligenciamiento del consentimiento informado.

Se explicó EVA, y de acuerdo a la distribución aleatoria se constituyeron 3 grupos a saber

GRUPO 1. Diclofenaco 1 mg / Kg IV diluido en 100 cc de SSN y administrado en 20 minutos

GRUPO 2. Dipirona 50 mg / Kg IV diluido en 100 cc de SSN y administrado en 20 minutos

GRUPO 3. Diclofenaco 1 mg / Kg IV + Dipirona 50 mg / Kg IV diluidos en 100 cc de SSN y administrado en 20 minutos

La solución será entregada al anestesiólogo y/o residente de anestesia encargadodel caso.

#### 14.2.2 Intraoperatorio

Monitoria básica ASA

Preoxigenación

Inducción anestésica con

- Fentanitanilo 2 mcgr/ Kg en bolo
- Lidocaína 1 mg/kg
- Propofol 2 mg/kg
- Rocuronio 0.6 mg/kg
- Midazolam 0.1mg/Kg
- Dexametasona 0.1 mg

Posterior a inducción.

- Ranitidina 50 mg
- Metoclopramida 10 mg

Intubación orotraqueal. Acoplamiento a máquina de anestesia, con un volumen corriente de 8 a 10 ml/kg monitoria con ETCO<sub>2</sub>.

Aplicación de AINES de acuerdo con el grupo asignado y antes de la incisión quirúrgica.

Durante el mantenimiento anestésico se utilizará O<sub>2</sub> al 100%, Sevoflurano entre 1.5 y 2 MAC e infusión de Remifentanilo a dosis de 0.2 mcg/ kg/ minuto, ajustando la dosis de acuerdo a la respuesta hemodinámica.

Faltando 15 minutos de finalizar la cirugía (cierre de planos de pared abdominal) se aplicara Morfina a dosis de 0.05 mg/kg.

Infiltración de piel con bupivacaina a dosis de 2 mg/Kg

Traslado del paciente a UCPA con puntuación en escala de Alderete mayor de 9

14.2.3 Postoperatorio. Valoración en UCPA. Se valoró por Escala Visual Análoga (EVA) en la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA); la intensidad del dolor. Se registro cada 10 minutos hasta los 35 minutos, la dosis aplicada de opioides para titulación, a los 20 minutos el paciente debe estar con un VAS < de tres, de no ser así, se aplicara dosis de Dipirona (50 mg/ Kg).

Titulación con Morfina. Se manejó el dolor en UCPA con dosis tituladas de morfina de 2 a 4 mg cada 5 minutos de acuerdo al requerimiento del paciente hasta cuando la EVA sea menor de 3 o presento efectos adversos.

Así:

_ Dolor leve	(1 a 3).
_ Dolor moderado	(4 a 6).
_ Dolor severo	(7 a 10)

- Si el paciente presenta un nivel de dolor entre 7-10 se administraran 4 mg de morfina en la primera dosis. Se dejará como mínimo 5 minutos para la nueva dosis de ser necesario.

- Si la escala análoga visual está entre 3-6 o en las siguientes dosis necesarias se administrará 2 mg de morfina en bolo.

### 14.3 VALORACIÓN EN HOSPITALIZACIÓN

14.3.1 Analgesia POP. A todos los pacientes de les dará manejo analgésico POP estándar con Morfina con PCA (Analgesia controlada por el paciente), de manera que el paciente maneje la analgesia y que la escala visual análoga no sea mayor de 3.

Si el dolor no está controlado se manejaran dosis de rescate de morfina de acuerdo a escala visual análoga o Dipirona 50 mg/Kg.

Se valorara a los pacientes a las 3, 6 12,18 y 24 horas del Postoperatorio en el servicio de hospitalización.

Manejo de los efectos adversos

Nausea o Vomito o arcadas POP

Metoclopramida 0.2 mg si han pasado por lo menos seis horas de la dosis previa Si no mejora con la Metoclopramida o no se ha cumplido el tiempo se aplicara Ondansetron 4 mg IV.

Depresión respiratoria

- Suspender administración de opioides.
- Iniciar O2 por cánula nasal y controlar continuamente al paciente.
- Revisar accesos venosos
- Administrar Naloxona IV 0.4 mg (0.4 – 0.16 mg/ kg), si no hay respuesta en 2 a 3 minutos, repetir la dosis de Naloxona.

- Si se presenta respuesta (Mejoría en el estado de conciencia y aumento de la FR), continúe O2 y control permanente por un periodo de 4 horas.
- Si no hay respuesta, se considerara monitoreo continuo por 12 horas y traslado a UCI.

Prurito

Será manejado con Hidroxicina 1-2 mg/ kg.

#### 14.4 ESTRATEGIAS PARA MANEJAR VARIABLES DE CONFUSIÓN

La técnica anestésica empleada será estandarizada y se utilizarán medicamentos con vida media de eliminación corta, de manera que los analgésicos que esperamos valorar no se alteren por la administración de medicamentos durante el acto anestésico.

Se considera como variable de confusión la técnica quirúrgica empleada bien sea colecistectomía abierta o laparoscópica ya que la intensidad del dolor puede variar por disminuir el trauma de los tejidos o la conversión de la técnica por lo tanto estas serán tenidas en cuenta en el análisis.

Otra variable de confusión son los efectos de los anestésicos utilizados para inducción y mantenimiento por lo tanto se escogieron medicamentos con vida media de eliminación corta.

Para evitar que una vez haya pasado el efecto analgésico del Remifentanil y los valores obtenidos en la escala visual análoga sean de dolor severo, se aplicara una dosis de Morfina al iniciar el cierre de planos de abdomen por parte del cirujano y aplicación de Bupibacaina subcutánea a dosis de 3 mg/kg.

#### 14.5 FORMATO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Se diseñó un formato para recolección de los datos del estudio que será aplicado a los pacientes sometidos a colecistectomías abierta o laparoscópica que

cumplieron los criterios de inclusión; se registrara todas las variables que son objeto de investigación. (Anexo B)

El instrumento para la recolección de datos está compuesto en su primera parte por la identificación del estudio, historia clínica, fecha y Numero de paciente del estudio.

La parte siguiente para los datos demográficos: edad, sexo, peso, talla, ASA y relacionados con la técnica quirúrgica y el tiempo quirúrgico.

La tercera parte compuesta por una tabla que será diligenciada en la UCPA, con la valoración del dolor por EVA, dosis de Morfina aplicada, efectos adversos presentados y signos vitales en cada evaluación de dolor.

Otra parte para diligenciar con cada visita al paciente donde se valoran las mismas variables mencionadas anteriormente y la necesidad de dosis adicionales de opioides o Dipirona.

La última parte del formato será la evaluación de la satisfacción del paciente del manejo analgésico y las observaciones del caso.

## 15. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los tipos de medición de los resultados finales son expresados en este estudio, como una proporción para las variables categóricas dicotómicas (si o no) y la media para las variables continuas. Para determinar la medida de dispersión de una variable continua se utilizó la desviación estándar.

Para inferir y determinar la diferencia entre tres proporciones se utiliza el valor de  $\chi^2$  con 2 grados de libertad y en su defecto la prueba exacta de Fisher si el valor esperados de algún grupo es menor que 5 o la muestra en menor de 40 individuos.

Para determinar diferencias entre los tres grupos respecto a una variable continua utilizamos el análisis de varianza entre grupos ANOVA de un modo, con una significancia estadística menor a 0.05.

## 16. RESULTADOS

El total de 50 pacientes fueron incluidos en el estudio. Se distribuyeron de manera aleatoria con 17, 16, y 17 para los grupos con diclofenaco (grupo 1), dipirona (grupo 2) y ambos (grupo 3) respectivamente. Predomino en la población el sexo femenino de forma homogénea en los tres grupos. En promedio el peso fue superior a 65 ( $\pm$  5) kg. La mayoría de los pacientes fue ASA 1 sobre ASA 2 y las comorbilidades asociadas más frecuentes fueron la hipertensión arterial, la diabetes mellitus la obesidad. La técnica quirúrgica cerrada fue la más frecuente (ver tabla 5).

Tabla 5. Características epidemiológicas y clínicas.

VARIABLES	Diclofenaco	Dipirona	Diclofenaco y Dipirona	Valor de P
<b>Número (n)</b>	17	16	17	
<b>Edad (años) M(DE)</b>	43,1(13,4)	43,8(12,3)	47(10,4)	0,6
<b>Sexo(M/F) (n)</b>	(2/15)	(4/12)	(2/15)	
<b>Peso(kg) n (%)</b>	68,9(9,7)	69,5(11,9)	64,8(11,6)	0,4
<b>Talla (m) n(%)</b>	1,5(0,08)	1,6(0,07)	1,5(0,05)	0,1
<b>IMC</b>	27,2(2,5)	26,4(3,2)	26,2(4,5)	0,7
<b>ASA n (%)</b>				
1	10(58,8)	10(62,5)	13(76,5)	0,5
2	7(41,2)	6(37,5)	4(23,5)	
<b>COMORBILIDAD n (%)</b>				
<b>Hipertensión Arterial</b>	2(11,8)	2(12,5)	-	
<b>Diabetes Mellitus</b>	-	1(6,3)	1(5,9)	
Edad	2(11,8)	2(12,5)	2(11,8)	
<b>Obesidad</b>	2(11,8)	1(6,3)	1(5,9)	
<b>Anemia</b>	1(5,9)	-	-	
<b>Ninguna</b>	10(58,8)	10(62,5)	13(76,5)	
<b>TIEMPO QX n (%)</b>				0,4
<b>Menor</b>	8(47,1)	11(68,8)	10(58,8)	
<b>Mayor</b>	9(52,9)	5(31,3)	7(41,2)	
<b>TECNICA QX n (%)</b>				
<b>Abierta</b>	6(35,3)	3(18,8)	-	
<b>Cerrada</b>	9(52,9)	12(75)	17(100)	
<b>Convertida</b>	2(11,8)	1(6,2)	-	

La escala visual análoga fue media a los 5 minutos encontrando en este momento el mayor grupo de pacientes con dolor severo, en total 10 pacientes, en mayor proporción en el grupo 3. A los 25 minutos un solo paciente del grupo 3 reporto dolor severo y a los 35 minutos ningún paciente lo reporto. La categoría de dolor leve siempre predomino por encima del 50% en los tres grupos y en las diferentes medidas en el tiempo, la totalidad de los pacientes referían satisfacción del manejo analgésico (ver tabla 6).

Tabla 6. Valoración subjetiva del dolor en el Postoperatorio.

Escala Visual Analoga VAS	Diclofenaco	Dipirona	Diclofenaco y Dipirona
<b>a los 5 minutos n (%)</b>			
leve	14(82,4)	11(68,8)	9(52,9)
moderado	2(11,8)	2(12,5)	2(11,8)
severo	1(5,8)	3(18,7)	6(35,2)
<b>a los 15 minutos</b>			
leve	13(76,4)	13(81,3)	10(58,8)
moderado	2(11,8)	1(6,3)	7(41,2)
severo	2(11,8)	2(12,4)	-
<b>a los 25 minutos</b>			
leve	15(88,2)	12(75)	14(82,4)
moderado	2(11,8)	4(25)	2(11,8)
severo	-	-	1(5,8)
<b>a los 35 minutos</b>			
leve	16(94,2)	14(87,5)	16(94,1)
moderado	1(5,8)	2(12,5)	1(5,9)
severo	-	-	-
<b>Satisfacción</b>	17(100)	16(100)	17(100)

Para los grupos 1,2 y 3 respectivamente, el consumo de morfina en la primera hora fue de 1.5, 2.3 y 3.3, y las 12 horas el promedio del consumo de morfina fue de 1.1, 0.8 y 0.5 mg, predominando el mayor consumo en el grupo 3. Nuevamente para los tres grupos de forma ascendente respectivamente el consumo acumulado a las seis horas fue de 3.2, 4.2 y 5 mg, a las 12 horas fue de 4.3, 5, 5.5 mg, y en total a las 24 horas el consumo de morfina en los pacientes con dolor severo. El análisis de variancia del consumo de morfina en los 3 grupos no mostro diferencia significativa por lo tanto los resultados no permiten descartar la hipótesis nula (Ver grafica 1 y 12 tabla 7).

Tabla 7. Consumo de morfina en función del tiempo.

CONSUMO DE MORFINA (mg)	Diclofenaco	Dipirona	Diclofenaco y Dipirona	Valor de P
<b>Número (n)</b>	17	16	17	
<b>1 hora postoperatorio M(DE)</b>	1,5(3,2)	2,3(3,9)	3,3(4)	0,3
<b>3 horas postoperatorio M(DE)</b>	0,8(0,9)	1(1,3)	0,9(1,5)	0,9
<b>6 horas postoperatorio M(DE)</b>	0,8(0,8)	0,8(0,8)	0,7(1,3)	0,9
<b>12 horas postoperatorio M(DE)</b>	1,1(1,3)	0,8(0,9)	0,5(0,6)	0,3
<b>18 horas postoperatorio M(DE)</b>	0,7(1)	0,4(0,4)	0,4(1)	0,1
<b>24 horas postoperatorio M (DE)</b>	0,2(0,5)	0,3(0,5)	0,1(0,3)	0,3
<b>Consumo total a las 6 horas M (DE)</b>	3,2(3,5)	4,2(4,1)	5(5,8)	0,5
<b>Consumo total a las 12 horas M (DE)</b>	4,3(4)	5(4,3)	5,5(6,1)	0,7
<b>Consumo total a las 24 horas M (DE)</b>	5,3(4,7)	5,9(4,6)	6,1(6,9)	0,9

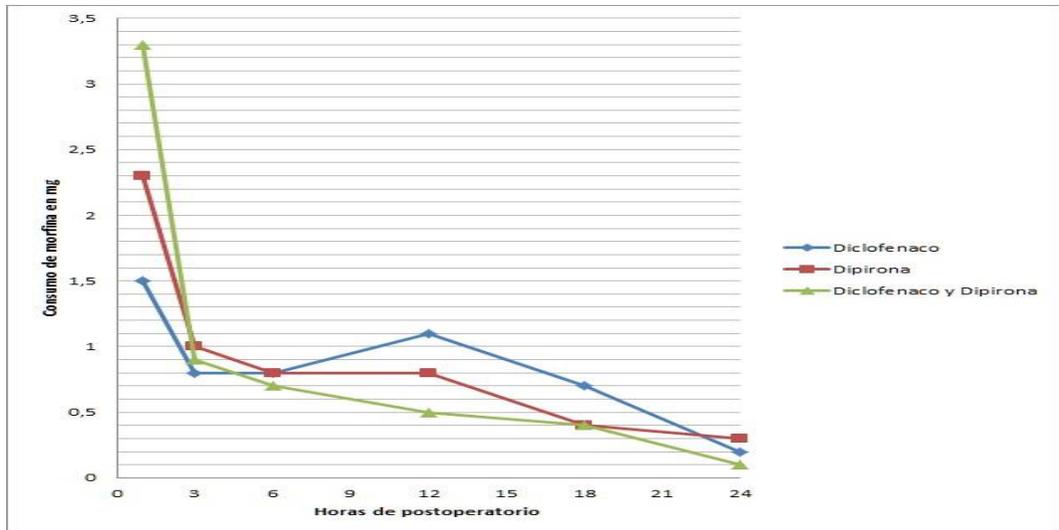
Los efectos adversos presentes en el estudio fueron solamente náuseas y vómito. El grupo 3 presentó el mayor porcentaje de efectos adversos. En la primera hora 3 pacientes presentaron náuseas y 1 presentó vómito. Después de la primera hora del postoperatorio el grupo 3 fue el único que presentó efecto adverso dado por náuseas en un paciente (ver tabla 8).

Tabla 8. Efectos adversos.

EFFECTOS ADVERSOS	Diclofenaco	Dipirona	Diclofenaco y Dipirona
<b>Antes de la primera hora n (%)</b>			
<b>Nauseas</b>	1(5,9)	1(6,3)	3(17,6)
<b>Vomito</b>	-	-	1(5,9)
<b>Ninguno</b>	16(94,1)	15(93,7)	13(76,5)
<b>Después de la primera hora n (%)</b>			
<b>Nauseas</b>	-	-	1(5,9)
<b>Ninguno</b>	17(100)	16(100)	16(94,1)

Los pacientes que reportaron dolor severo a los 5 minutos postoperatorios fueron 10, 1 del primer grupo, 3 del segundo y 6 en el tercer grupo. Todos los casos fueron mujeres. Las principales comorbilidades asociadas al ASA II fue la hipertensión arterial (tabla 9).

Grafica 1. Consumo de morfina en las primeras 24 horas postoperatorio.



Grafica 2. Consumo de morfina acumulado.

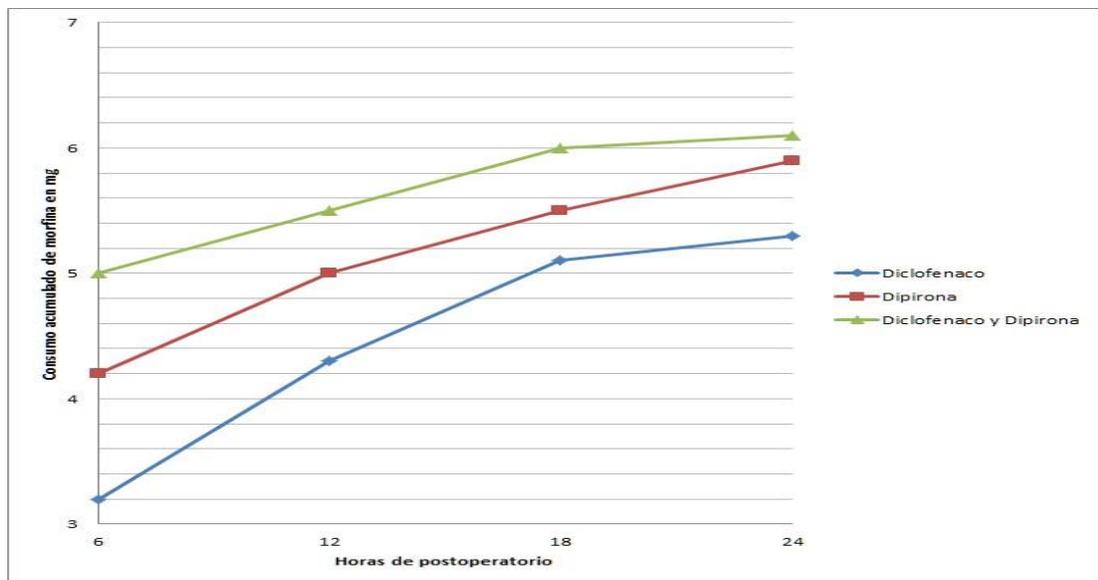


Tabla 9. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con dolor severo.

VARIABLES	Diclofenaco	Dipirona	Diclofenaco y Dipirona
Numero (n)	1	3	6
Edad (años) M(DE)	58	28,3(2)	45,8(8,1)
Sexo(M/F) (n)	(0/1)	(0/3)	(0/6)
Peso(kg) n (%)	64	65	60,6(11,9)
Talla (m) n(%)	1,5	1,5(0,02)	1,5(0,01)
IMC	26,2	25,6(0,7)	24,7(5,1)
ASA n (%)			
1	-	3(100)	5(83,3)
2	1(100)	-	1(16,7)
COMORBILIDAD n (%)			
Hipertensión Arterial	1(100)	-	-
Edad	-	-	1(16,7)
Ninguna	-	3(100)	5(83,3)
Tiempo Quirúrgico n (%)			
Menor	-	3(100)	4(66,7)
Mayor	1(100)	-	2(33,3)
Tecnica Quirurgica n (%)			
Abierta	-	2(66,7)	-
Cerrada	1(100)	1(33,3)	6(100)

En el grupo 1 el único paciente con dolor severo recibió 17 mg de morfina en las primeras 24 horas postoperatorio. En los grupos 2 y 3 el consumo total de morfina fue de 12 mg en ambos grupos, cerca del doble del promedio general (tabla 10).

Tabla 10. Consumo de morfina en pacientes con dolor severo a los 5 minutos.

CONSUMO DE MORFINA (mg)	Diclofenaco	Dipirona	Diclofenaco y Dipirona
1 hora postoperatorio M	12	10	8
3 horas postoperatorio M	1	0,5	1,3
6 horas postoperatorio M	1	0,8	1,5
12 horas postoperatorio M	1	0,3	0,5
18 horas postoperatorio M	2	0,3	0,6
24 horas postoperatorio M	0	0	0,1
Consumo total a las 6 horas M	14	11	11
Consumo total a las 12 horas M	15	11,6	11,5
Consumo total a las 24 horas M	17	12	12

Tabla 11. Consumo de Morfina de acuerdo a la técnica y el tiempo quirúrgico.

Consumo de morfina 24 horas	Diclofenaco	Dipirona	Diclofenaco y Dipirona	Valor de P
<b>Tiempo Quirúrgico</b>	M(DE)	M(DE)	M(DE)	
<b>Menor</b>	4,7(3,4)	6(5,1)	6,9(8,4)	0,7
<b>Mayor</b>	5,9(5,9)	5,7(4)	5(4,1)	0,9
<b>Tecnica Quirúrgica</b>				
<b>Abierta</b>	5,3(2,1)	8,5(4,5)	0(0)	0,1
<b>Cerrada</b>	5,1(6,1)	5,7(4,5)	6,1(6,9)	0,9
<b>Convertida</b>	6,5(6,3)	0(0)	0(0)	0,2

No se encontraron diferencias significativas entre el tiempo quirúrgico y el consumo de morfina en los grupos, No se presentaron pacientes en el grupo de Dipirina + Diclofenaco de colecistectomías abiertas, lo cual no nos permite hacer una comparación.

## 17. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Teniendo en cuenta que el estudio se realizo con pacientes del Hospital, una vez aprobado el proyecto por los docentes de anestesiología se presentara el ante el Comité de Bioética, dentro del marco de la ley 23 de 1981 y la resolución 8430 de 1993 para su respectiva autorización. Se garantizará la confidencialidad de los datos, se maneja como único método de identificación del paciente el número de historia clínica.

Los datos derivados del estudio son de uso exclusivo para los objetivos de la investigación y no podrán ser usados para otro fin, se mantendrán de manera confidencial bajo la custodia del equipo investigador.

Se solicitará el consentimiento informado escrito a los pacientes, siendo previamente explicados los objetivos del mismo y el efecto que se espera de sus resultados. (Anexo C)

Se tendrá en cuenta la voluntad de la paciente y el respeto a su derecho a retirarse del estudio en el momento que lo desee. También se explicará que no será expuesto a riesgos innecesarios ni adicionales a los que usualmente se tienen para el procedimiento quirúrgico y anestésico programado.

Se explicara a los pacientes que el objetivo principal del estudio es determinar si existe diferencia en la eficacia analgésica POP entre el uso de AINES solos o combinados y atendidos en nuestra institución. Finalmente se les explicó que se les facilitaría la información sobre los resultados del estudio, si así lo deseaban.

## 18. PRESUPUESTO

Comparación de la eficacia analgésica con uso de Aines solos o combinados para el manejo del dolor POP y requerimientos de opioides en pacientes sometidos a Colectotomías en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.					
COSTOS FIJOS					
	Recurso Humano	Valor Unitario	Cantidad		Costo Final
1	Integrante de la Especialización	\$ 1.000.000	1		\$ 1.000.000
2	Asesor Metodológico	\$ 1.500.000	1		\$ 1.500.000
3	Asesor Conceptual	\$ 1.500.000	1		\$ 1.500.000
4	Asesor Bioestadístico	\$ 700.000	1		\$ 700.000
				Total 1	\$ 4.700.000
COSTOS VARIABLES					
	Materiales	Valor Unitario	Cantidad		Costo Final
5	Computador	\$ 1.200.000	1		\$ 2.500.000
6	Impresora	\$ 80.000	1		\$ 80.000
8	Resma de papel para impresión	\$ 10.500	2		\$ 21.000
10	Tinta Negra Impresora	\$ 45.000	2		\$ 90.000
11	Tinta Color Impresora	\$ 45.000	1		\$ 45.000
12	Servicio de Internet	\$ 40.000	5		\$ 80.000
13	Empastado	\$ 30.000	3		\$ 90.000
				Total 2	\$ 2.826.000
TOTAL 1: Recurso humano.		Imprevistos	Total 1	10%	\$ 470.000
			Total 2	10%	\$ 282.600
TOTAL 2: Materiales con que se realizará el proyecto.				Costo Total	\$ 7'526.000

## 19. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2010		2011					
	SEP- OCT- NOV	DIC	ENE- FEB	MAR-ABR	MAY- JUN	AGOST	SEPT	OCT
Planteamiento del problema, justificación								
Revisión bibliográfica								
Antecedentes del problema								
Marco teórico								
Establecer materiales y métodos								
Determinar variables y elaboración del instrumento								
Presentación del trabajo y aprobación. Solicitud de permisos.								
Recolección de datos								
Tabulación de datos								
Análisis de datos								
Presentación del informe final								

## 20. DISCUSION

Los resultados del estudio no muestran diferencias estadísticamente significativas y sugiere que las diferencias en los tres grupos respecto a la efectividad analgésica determinada por el consumo de morfina en diferentes momentos del postoperatorio, pueden explicarse por la influencia del azar y no por asociación causal con las intervenciones comparadas. Lo anterior nos permite descartar la hipótesis alterna y con esta, la suposición de que la combinación analgésica es más efectiva que la terapia única.

Aunque se encontró un mayor número de pacientes con dolor severo en el grupo de Dipirona mas diclofenaco, y mayor consumo de Morfina en recuperación el mayor consumo de opioides de dio en el grupo n. 3 con 6.1 a diferencia de 5.3 en el grupo de Dipirona y 5.9 en el de Diclofenaco, lo que no representa una diferencia clínica importante, podría pensarse que el “mayor consumo de Morfina” en el POP del grupo 3 estaría asociado a los efectos adversos pero se debe tener en cuenta que fueron solo dos pacientes del total de la muestra, y que la distribución de estos puede estar dada por el azar; por tanto se concluye no existen diferencias n clínicas ni estadísticas de las características de la población, de la presentación del dolor, del consumo de opioides y de los efectos adversos entre los tres grupos.

A pesar de que el uso combinado de Aines es una práctica frecuente, como se mencionó en la parte inicial del trabajo no existen estudios que comparen la efectividad analgésica entre Aines combinados vs el uso de un solo medicamento, no tenemos un estudio que nos sirva específicamente de referencia para comparar los resultados obtenidos; El único estudio que utiliza dos Aines es el pulicado por Steffen en el 2002, el uso combinado de Diclofenaco y Dipirona pero lo comparan con placebo; en este concluyen que la mezcla analgésica fue más efectiva que el placebo en disminuir el consumo de levometadona en el postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía ortopédica menor, con un consumo de 3mg para la mezcla y 11.5 mg para el placebo.<sup>(66)</sup> Nuestro estudio no utilizo grupo placebo y no se pueden comparar los resultados con los encontrados.

Como ya se evidencia en los resultados y al comparar la varianza entre los grupos, no evidencio diferencias significativas, sin embargo encontramos que el grupo 3 presentó mayor número de efectos adversos con un 23.5%, un mayor consumo de morfina en la primera hora postoperatorio de 3.3 mg y un mayor consumo acumulado de morfina en las primeras 24 horas. Los resultados del estudio fueron similares a los encontrados por Andrea Villamil y Pilar Rincon del Hospital Militar Central, donde reportan un consumo de morfina en las primeras

24 horas de 5.2 mg para el grupo tratado con diclofenaco en pacientes sometidos a colecistectomía.<sup>(59)</sup> En el grupo 1 tratado con diclofenaco el consumo de morfina en las primeras 24 horas fue de 5.3mg. Los efectos adversos en el estudio de Andrea y Pilar para el grupo de diclofenaco fueron nauseas en un 7.8% y vomito en 12.5% superiores a los encontrados en los grupos 1 y 2 e inferiores a los encontrados en el grupo 3 de nuestro estudio (ver tabla 4).

Al comparar los resultados de este estudio con estudios internacionales, encontramos un consumo mayor de morfina en el postoperatorio en paciente sometidos a cirugía de columna como lo reporta Kitti y Somboon con 28 mg de morfina a las 24 horas en el grupo tratado con Parecoxib y de 45.2 mg en grupo control.<sup>(68)</sup> Igualmente en un artículo publicado por Sema Tuncer sobre paciente sometidos a histerectomía abdominal y tratados con aines el consumo de morfina postoperatorio a las 2 horas fue de 39.7 mg y para el control fue de 65.2 mg.<sup>(69)</sup> Esta gran diferencia en el consumo de Morfina podría explicarse por el nivel de dolor del procedimiento.

Dentro de las limitaciones del estudio podríamos mencionar que siendo el dolor una experiencia personal y subjetiva, y que está influenciado por factores emocionales y experiencias vividas, no se valoró el nivel sociocultural de los pacientes como forma de controlar este sesgo.

Se puede sugerir con los resultados obtenidos en este estudio que la utilización de Aines combinados no tiene efecto sinérgico, y no mejora la analgesia postoperatoria ni disminuye el consumo de Morfina, no conocemos los efectos adversos a largo plazo, y por tanto hasta no existir estudios concluyentes no recomendamos como una práctica habitual a utilización de la mezcla analgésica de Diproona mas Diclofenaco.

## 21. CONCLUSIONES

Los resultados del estudio no muestran diferencias estadísticamente significativas entre la efectividad analgésica con aplicación combinada de Dipirona y Diclofenaco comparada con su aplicación individual para el control del dolor en pacientes de Colectomías en Hospital Universitario y Clínica medilaser de Neiva desde Septiembre a Noviembre de 2011; esto determinado por la comparación del consumo de Morfina en postoperatorio.

El consumo de Morfina fue similar entre los tres grupos en diferentes momentos del estudio, sin embargo en el grupo de dipirona más diclofenaco el consumo fue ligeramente mayor, pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. La tendencia del consumo de Morfina fue a disminuir en el transcurso de las 24 horas en los tres grupos.

Los pacientes con dolor severo se presentaron en mayor proporción en el grupo de Aines combinados (Dipirona y Diclofenaco) en la Unidad de cuidados post anestésicos y no se encontraron variables que pudieran explicar esta distribución

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características sociodemográficas, presentación de efectos adversos, tiempo quirúrgico y técnica quirúrgica

## BIBLIOGRAFÍA

1. White PF, Sacan O, Tufanogullari, *et al.* Effect of short term postoperative celecoxib 2 administration on patient outcome after outpatient laparoscopic surgery. *Can J Anaesth* 2007; 54:342–348.
2. SARAY A. Diclofenac and metamizol in postoperative analgesia in plastic surgery. *Acta Chir last.* 2001 ;43(3):71-6.
3. CARDONA, Elkin F..Manejo del dolor posquirúrgico en el Hospital Universitario San Vicente de Paul de Medellín *Rev. Col. Antes.* 31, 111, 2003.
4. International Asociación for the Study of Pain. Task Force on Taxonomy. Kyoto, November 29-30, 2007
5. FERRANDIZ, Marta. Fisiopatología del dolor. Unidad del dolor Hospital de la Santa Creu. Barcelona. 2003
6. TORREGROSA, Samuel. Mecanismos y vías del dolor. boletín esc. De medicina, p. Universidad católica de chile 1994; 23: 202-206
7. Bonica JJ. Anatomic and physiologic basis of nociception and pain. En JJ Bonica. *The management of pain.* 2nd ed. Philadelphia: 1990: 19-28.
8. Ferrante FM. Acute pain management. *Anesth Analg* 1993; 76: S102-S103
9. Paille C. Vías de conducción del estímulo doloroso. En C. Paille, H. Saavedra (Eds). *El dolor, aspectos básicos y clínicos.* Santiago: Mediterráneo, 1990: 31-47.
10. Phillips GD, Cousins M. Neurological mechanisms of pain and the relationship of pain, anxiety, and sleep. En MJ Cousins, GD Phillips. *Acute pain management.* New York: Churchill Livingstone.1986: 21-48.

11. Song S, Carr D Pain and memory. Cincial Updates IASP. Volume VII Issue 1.Spring 1999
12. CARPENTER R. Does Outcome Change with Paint management. ASA Refresher Vol 23 Charper 3.pp 29- 41. 1995
13. MeakinJL, Surgeons, surgery and inmunomodulation.Arch Surg 126: 494-498,1991
14. Edward Rabah, Dolor agudo; Guas de dolor FEDELAT, capitulo 2, pag. 2- 6, 2000
15. MONTES PÉREZ, Antonio. Farmacos Opioides, 2004; 64: 2629-38.
16. Andrea M. Trescot Opioid Pharmacology Pain Physician 2008; 11:S133-S153
17. McCleane G, Smith H. Opioids for persistent noncancer pain. Med Clin N Am 2007; 91:177-197.
18. Meldrum ML. A capsule history of pain management. JAMA 2003; 290:2470-2475
19. Gutstein HB, Akil H: Opioid analgesics In: Hardman JG, Limbird LE, ed. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, New York: McGraw-Hill; 2001:569-619.
20. Donnelly S, Davis MP, Walsh D, Naughton M. Morphine in cancer pain management. Support Care Cancer 2002; 10:13-35.
21. Projean D, Morin PE, Tu TM, Ducharma J. Identification of CYP3A4 and CYP2C8 as the major cytochrome P450s responsible for morphine N-demethylation in human liver microsomes. Xenobiotica 2003; 33:841-854.

22. Kiang TK, Ensom MH, Chang TK. UDPglucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. *Pharmacol Ther* 2005; 106:97-132.
23. T. Andrew Bowdle Adverse Effects of Opioid Agonists and Agonist-Antagonists in Anaesthesia *Drug Safety* 1998 Sep; 19 (3): 173-189
24. Stephan A. Schug. Update on the role of non-opioids for postoperative pain treatment. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* Vol. 21, No. 1, pp. 15e30, 2007
25. Brune K & Zeilhofer HU. Antipyretic analgesics: basic aspects. In McMahon SB & Koltzenburg M (eds.). *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. Amsterdam: Elsevier, 2006.
26. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature:New biology* 1971; 231(25): 232e235.
27. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL et al. From the cover: COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002; 99(21): 13926e13931.
28. Laporte JR, Carne X, Vidal X et al. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding. Lancet* 1991; 337(8733): 85e89.
29. Discombe G. Agranulocytosis caused by amidopyrine; an avoidable cause of death. *British Medical Journal* 1952; 1(4771): 1270e1273
30. Maj S & Centkowski P. A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland. *Medical Science Monitor* 2004; 10(9): PI93ePI95.

31. ANDRADE SE, MARTINEZ C & Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998; 51(12): 1357-1365.
32. Edwards JE, Meseguer F, Faura CC et al. Single-dose dipyron for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; (3): CD003227.
33. Steffen P, Schuhmacher I, Weichel T et al. Differential administration of non-opioids in postoperative analgesia, I. Quantification of the analgesic effect of metamizole using patient-controlled analgesia. *Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* 1996; 31(3): 143-147.
34. Oberhofer D, Skok J & Neseck-Adam V. Intravenous ketoprofen in postoperative pain treatment after major abdominal surgery. *World Journal of Surgery* 2005; 29(4): 446-449.
35. Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet* 2000; 355:646-48.
36. Hawkey CJ. Cyclooxygenase inhibition: Between the devil and the deep blue sea. *Gut* 2002;50(Suppl III):iii25-iii30.
37. Henry C. COX-3 Found. *Chem Eng News* 2002; 80(38):3.
38. CRUZ, Miguel A. AINES vs Coxib en dolor perioperatorio. *Revista colombiana de anestesiología*, 31:189, 2003
39. Chandrasekharan NV, Dai H, Lamar Turepe Roos K, Evanson K, Tomsik J, Elton T, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *PNAS* 2002; 99:13926-31.
40. Rowbotham DJ. Pain Management. *Anaesthesia* 2003;58(12):1196

41. Shafiq SS. COX-3: A splice variant of cyclooxygenase-1 in mouse neural tissue and cells. *Brain Res Mol Brain Res* 2003;119(2):213-5
42. Chandrasekharan NV, Dai H, Lamar Turepe Roos K, Evanson K, Tomsik J, Elton T, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *PNAS* 2002; 99:13926-31.
43. Bela K. Regional distribution of cyclooxygenase-3 in mRNA in the rat central nervous system. *Brain Res Mol Brain Res* 2004;126(1):78-80
44. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenase-3 (COX-3): Filling in the gaps toward a COX continuum?. *PNAS* 2002; 99:13371- 13373.
45. Schwab JM. COX—3 the enzyme and the concept: step towards highly specialized pathways and precision herapeutics? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003;69(5): 339-43
46. Burkhard H, Brune K. Pain and osteoarthritis: New drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(5):628-633
47. Woolf PC. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *British Journal of Anaesthesia* 1989; 63: 139-146.
48. Samad TA, Moore KA, Sapirstein A et al. Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 2001; 410(6827): 471-475.
49. (Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Lower Gastrointestinal Complications; Angel Lanos, *Gastroenterol Clin N Am* 38(2009) 333-352)
50. Stoltz RR, Harris SI, Kuss ME et al. Upper GI mucosal effects of parecoxib sodium in healthy elderly subjects. *The American Journal of Gastroenterology* 2002; 97(1): 65e71.

51. Cheng HF & Harris RC. Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Current Pharmaceutical Design* 2005; 11(14): 1795e1804.

52. Lee A, Cooper MC, Craig JC et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; (2):CD002765.

53. Moiniche S, Romsing J, Dahl JB & Tramer MR. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. *Anesthesia and Analgesia* 2003; 96(1): 68-77.

54. Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. *Archives of Internal Medicine* 2005; 165(9): 978-984.

55. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An update meta-analysis; Clara C. Chan. *Journal of hypertension* 2009, 27:2332-2341.)

56. Kearney PM, Baigent C, Godwin J et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional nonsteroidal

57. Australian and New Zealand College of Anaesthetists & Faculty of Pain Medicine. *Acute pain management: scientific evidence*. 2nd ed. Melbourne: Australian and New Zealand College of Anaesthetists, 2005.

58. Derry, Philip. Single dose oral diclofenac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Pain, palliative and Supportive Care Group Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1, 2009.

59. Andrea P. Villamil Comparación de Parecoxib vs Diclofenac en el manejo del dolor postoperatorio y requerimiento de opioide en apendicectomias y colecistectomias en el Hospital Militar Central. *Revista colombiana de anestesiología*. 32-261:2004

60. Rees, Jayne. Single dose dipyron for acute postoperative pain. Cochrane Pain, Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

61. MEJÍA, Mario. Manejo preventivo del dolor postoperatorio con ketoprofeno IV y efecto ahorrador de narcóticos. revista colombiana de anestesiología y reanimación. 1995

62. Oberhofer D, Skok J & Neseck-Adam V. Intravenous ketoprofen in postoperative pain treatment after major abdominal surgery. World Journal of Surgery 2005; 29(4): 446-449.

63. CATAÑO, Juan G. N-butilbromuro de hioscina más dipirona, tramadol y diclofenaco en el manejo del cólico renoureteral. UNIVERSITAS MÉDICA 2004 VOL. 45 N° 2

64. ESTRADA, Carlos de la Paz, Analgesia preventiva con tramadol y diclofenaco en cirugía maxilofacial 34, 15; 2006

65. Saray A, Diclofenac and metamizol in postoperative analgesia in plastic surgery. Acta Chir Plast. 2001;43(3):71-6E. Whitley & J. Ball. Statistics Review 4, Sample Size Calculations. Critical Care 2002, 6:335-341.

66. Peter Steffen, Metamizol and diclofenac profoundly reduce opioid consumption after minor trauma surgery. Acute Pain 4 (2002) 71-75

67. E. Whitley & J. Ball. Statistics Review 4, Sample Size Calculations. Critical Care 2002, 6:335-341.

68. Kitti Jirarattanaphochai, Effect of Parecoxib on Postoperative Pain After Lumbar Spine Surgery. 2008 Volume 33, Number 2, pp 132-139

69. Sema Tuncer, The effects of intravenous dexketoprofen on postoperative analgesia and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy, 2010;22(3):98-102

# ANEXOS

## Anexo A. Operacionalización de Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN VARIABLE	NATURALEZA	INTERRELACIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN	CATEGORÍA
Edad	Tiempo de vida del paciente en años	Cuantitativa	Independiente	Razón	Años de vida
Sexo	Se refiere al género Mo F	Cualitativa	Independiente	Razón	Masculino Femenino
Peso	Fuerza con que la tierra atrae a los cuerpos.	Cuantitativa	Independiente	Razón	Kilogramos
Talla	Altura medida desde la superficie de la tierra	Cuantitativa	Independiente	Razón	Centímetros
Estado físico ASA	Estado físico del paciente según clasificación hecha por la Sociedad Americana de Anestesiología	Cualitativa	Dependiente	Ordinal	1 2 3 4 5
Tiempo Quirúrgico	Tiempo entre la incisión de la piel hasta que finaliza la cirugía	Cuantitativa	Dependiente	Razón	Menor de 1 hora
Técnica quirúrgica	Manera de abordar por el cirujano la extracción de la vesícula	Cualitativa	Dependiente	Razón	Mayor de 1 hora Abierta Cerrada
Presión arterial	Fuerza promedio con que la sangre perfunde a todo el cuerpo	Cuantitativa	Independiente	Intervalo	mmHg
Frecuencia Cardíaca	Numero de latidos del corazón en unidad de tiempo	Cuantitativa	Independiente	Ordinal	Latidos minutos
Dolor	Evaluación que se realiza a la percepción subjetiva de una sensación desagradable medida según	Cualitativa	Dependiente	Nominal	Leve (0-3) Moderado(4-6) Severo(7-10)

Dosis	escala numérica análoga. Cantidad de sustancia analgésica utilizada	Cuantitativa	Dependiente	Ordinal	2 mg 4 mg
Efectos secundarios de opioides	Presencia de efectos tales como náusea, emesis, arcadas, depresión respiratoria y prurito	Cualitativa	Dependiente	Razón	Presente Ausente
Satisfacción del paciente	Sensación de agrado o inconformismo con la técnica realizada.	Cualitativa	Dependiente	Nominal	Satisfecho Medianamente satisfecho  Poco satisfecho Insatisfecho

Anexo B. Instrumento

COMPARACION DE LA EFICACIA ANALGESICA CON USO DE AINES SOLOS VS COMBINADOS PARA EL MANEJO DEL DOLOR POP EN COLECISTETOMIAS EN CENTROS HOSPITALARIOS DE NEIVA

Paciente numero: \_\_\_\_\_  
 FECHA: (d/m/a) \_\_\_\_/\_\_\_\_/2011

Historia clínica: \_\_\_\_\_ GRUPO \_\_\_\_\_

DATOS DEMOGRAFICOS

Edad: \_\_\_\_ años Sexo: M \_\_\_\_ F \_\_\_\_ Peso \_\_\_\_ kg Talla \_\_\_\_ cm

ASA: 1 \_\_\_\_ 2(condición) \_\_\_\_\_

Técnica quirúrgica: abierta \_\_ cerrada \_\_ Tiempo quirúrgico: < de 1 h \_\_ > 1h \_\_\_\_

UCPA

Tiempo	EVA	Dosis	Efectos adversos			
5 minutos	0-3	0	Nausea		Depresión respiratoria	
	4-6	2mg	Vomito			
	7-10	4mg	Arcadas			Prurito
10 minutos	0-3	0	Nausea		Depresión respiratoria	
	4-6	2mg	Vomito			
	7-10	4mg	Arcadas			Prurito
15 minutos	0-3	0	Nausea		Depresión respiratoria	
	4-6	2mg	Vomito			
	7-10	4mg	Arcadas			Prurito
20 minutos	0-3	0	Nausea		Depresión respiratoria	
	4-6	2mg	Vomito			
	7-10	4mg	Arcadas			Prurito

Dosis total de Morfina \_\_\_\_ mg

Dosis de Dipirona \_\_\_\_ gr  
 Valoración en hospitalización

Tiempo	EVA	PCA	Efectos adversos		
3 horas	0-3		Nausea		Depresión respiratoria
	4-6		Vomito		
	7-10		Arcadas		Prurito
6 horas	0-3		Nausea		Depresión respiratoria
	4-6		Vomito		
	7-10		Arcadas		Prurito
12 horas	0-3		Nausea		Depresión respiratoria
	4-6		Vomito		
	7-10		Arcadas		Prurito
18 horas	0-3		Nausea		Depresión respiratoria
	4-6		Vomito		
	7-10		Arcadas		Prurito
24 horas	0-3		Nausea		Depresión respiratoria
	4-6		Vomito		
	7-10		Arcadas		Prurito

Dosis total de Morfina \_\_\_\_ mg

Dosis de Dipirona \_\_\_\_ gr

SATISFACCIÓN DEL PACIENTE:

Satisfecho: \_\_\_\_

Medianamente satisfecho: \_\_\_\_

Poco satisfecho: \_\_\_\_

Insatisfecho: \_\_\_\_

OBSERVACIONES:

---



---



---

Anestesiólogo \_\_\_\_\_

Residente \_\_\_\_\_

Anexo C. Consentimiento informado

Estudio “COMPARACION DE LA EFICACIA ANALGESICA CON USO DE AINES SOLOS VSCOMBINADOS EN EL POST- OPERATORIO DE COLECISTETOMIAS.”

Yo \_\_\_\_\_, identificado con CC\_\_\_ CE\_\_\_ Nro \_\_\_\_\_ en pleno uso de mis facultades mentales, certifico que he sido informado/a por el doctor \_\_\_\_\_ del objetivo del estudio en mención que busca determinar la eficacia analgesica con uso de aines solos o combinados para el manejo del dolor pop y requerimientos de opioides en pacientes sometidos colecistetomias, así mismo se me ha informado de los riesgos y posibles complicaciones que no sobrepasan las usuales para las intervenciones bajo anestesia general, pues se utilizarán fármacos de uso rutinario en estos procedimientos sin exponerme a riesgos innecesarios y autorizo mi vinculación al estudio y la utilización de los datos que de él deriven para fines académicos y científicos pertinentes. Además dejo constancia que he entendido y que me puedo retirar del mismo cuando lo desee, además que tengo derecho a conocer los resultados finales del estudio que estarán a mi disposición. En constancia firmo en Neiva el día \_\_\_\_ del mes \_\_\_\_\_ de 2011.

\_\_\_\_\_  
Paciente

\_\_\_\_\_  
Anestesiólogo

\_\_\_\_\_  
Testigo

