



Manejo farmacológico del dolor perioperatorio

Dr. Alfredo Covarrubias-Gómez*

* Médico Anestesiólogo y Algólogo, adscrito al Departamento de Medicina del Dolor y Paliativa del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

INTRODUCCIÓN

El dolor a nivel internacional, ha sido identificado como un problema de salud pública; por tal motivo en nuestro país se han publicado diversas recomendaciones para la práctica clínica acerca del abordaje terapéutico de este síndrome en diversos contextos (dolor agudo, perioperatorio, neuropático y por cáncer)⁽¹⁻⁴⁾.

De acuerdo a cifras publicadas en la Encuesta Nacional de Salud (2003), las intervenciones quirúrgicas (no-obstétricas) constituyen la segunda causa de internamiento hospitalario en el país; documentando que el 20% de las mujeres y el 30% de los hombres se hospitalizaron debido a esta causa.

Lo anterior sugiere que en México, el dolor agudo perioperatorio es un síndrome frecuentemente observado. En este sentido, se ha documentado que el 96.3% de los pacientes hospitalizados en nuestro país tiene dolor y en los EUA el 80% de los enfermos intervenidos quirúrgicamente lo presenta⁽⁵⁾ (Cuadro I).

El alivio del dolor perioperatorio tiene un alto impacto en la calidad de vida de los enfermos. Se ha reportado que su manejo efectivo: (a) mejorará las condiciones generales del paciente, (b) facilita una recuperación más rápida y (c) disminuye la estancia hospitalaria. Por otro lado, su manejo ineficaz se ha asociado a la presencia de eventualidades potencialmente adversas (fleo, atelectasias, neumonía, tromboembolia, sangrado, alteraciones psicológicas, etc.)⁽¹⁻⁴⁾.

No obstante a lo anterior, diversos estudios sugieren que el alivio del dolor perioperatorio es ineficiente. Poisson-Salomon y colaboradores (2005), documentaron que el 64% de estos pacientes con dolor severo en intensidad, no recibieron analgesia⁽⁶⁾. Por tal motivo, es necesario que el anestesiólogo promueva el manejo eficiente del dolor en el enfermo quirúrgico.

CONSIDERACIONES PARA EL ABORDAJE FARMACOLÓGICO

1. Definición

El dolor agudo perioperatorio se define como aquel que se presenta en un paciente al que se habrá de intervenir quirúrgicamente, ya sea asociado a la enfermedad preexistente, al procedimiento quirúrgico o a una combinación de ambos⁽¹⁾.

2. Evaluación de la intensidad del dolor

Con la finalidad de establecer puntos de corte, se han realizado estudios comparativos entre las diversas escalas que evalúan la intensidad del dolor. En el caso del dolor agudo perioperatorio, se ha identificado que una puntuación en la escala visual análoga (EVA) de 1 a 4 corresponde a dolor leve, de 5 a 7 a moderado y de 8 a 10 a severo⁽¹⁾.

Cuadro I. Porcentaje de pacientes quirúrgicos que refiere dolor moderado a severo durante su internamiento.

Evento	%
Cualquier tipo de cirugía (a)	80
Cirugía abdominal u ortopédica (a)	76
Trauma múltiple (b)	74

Información obtenida de: (a) Donovan M, Dillon P, McGuire L. Incidence and characteristics of pain in a sample of medical-surgical in patients. Pain. 1987;30:69-87. (b) Warfield CA, Kahn CH. Acute pain management: Programs in the US hospitals and experiences and attitudes among US adults. Anesthesiology 1995;83:1090-1094.

La estimación de la intensidad del dolor, constituye un elemento necesario y diversos grupos de consenso sugieren que el abordaje farmacológico debe sustentarse en esta evaluación⁽¹⁻⁴⁾. En este sentido, se ha propuesto que:

- a) El dolor leve (EVA 1 a 4), puede ser tratado satisfactoriamente únicamente con *analgésicos no-opioides*.
- b) El dolor moderado (EVA 5 a 7) con *analgésicos opioides con efecto techo* (en bolo o en infusión continua) solos o en combinación con analgésicos no opioides y/o fármacos adyuvantes.
- c) El dolor severo (EVA 8 a 10) con *opioides potentes* (en infusión continua, con técnicas de PCA y/o técnicas de anestesia regional) solos o en combinación con analgésicos no opioides y/o fármacos adyuvantes.

3. Objetivos de la analgesia perioperatoria

Los objetivos son: (a) reducir el dolor mediante una analgesia óptima, (b) favorecer la normalización de la funcionalidad orgánica y (c) disminuir la presencia de efectos adversos.

ANALGÉSICOS NO-OPIOIDES

1. Antiinflamatorios no-esteroides (AINE)

La ciclooxigenasa (COX), fue identificada por primera vez en 1976. Esta enzima, es una hemoglicoproteína unida a la membrana que cataliza principalmente al ácido araquidónico⁽⁷⁾.

Los AINES son fármacos que tienen una afinidad (no-selectiva) por la COX (se unen a la arginina de la posición 120, Arg-120) y bloquean su capacidad oxidativa de forma reversible (con excepción de la aspirina)⁽⁷⁾ (Figura 1-A).

La efectividad de los AINES en el alivio del dolor y reducción del consumo de opioides en el período perioperatorio ha sido bien documentada⁽⁸⁾. En una revisión sistematizada, se ha sugerido que la eficacia de los AINES administrados como monoterapia posiblemente dependa del tipo de la extensión y el tipo de la cirugía realizada. Así mismo, sugiere que su empleo en combinación con paracetamol disminuye la intensidad del dolor y del consumo de opioides⁽⁹⁾.

No obstante lo anterior, sus potenciales efectos adversos han condicionado que su empleo sea cauteloso⁽⁸⁾. En el contexto perioperatorio, el ayuno prolongado y la hipovolemia, son factores que posiblemente favorezcan la ocurrencia de gastropatía y neuropatía asociada al empleo de AINES. Esta serie de preocupaciones, son elementos que condicionan que estos fármacos sean infrautilizados por el grupo médico. Sin embargo, se ha observado que con una adecuada prescripción, la prevalencia de sus efectos adversos es reducida⁽⁸⁾.

Sin embargo, a pesar de los posibles beneficios que proporcionan estos fármacos en el control de dolor postoperatorio, se deben tener precauciones con su utilización en poblaciones de riesgo:

- a) Se ha identificado que en la mujer gestante, el empleo de AINES se asocia con riesgo de aborto en hasta un 80%; en especial cuando son administrados durante el primer trimestre.
- b) Debemos considerar que una fracción de los fármacos se puede eliminar por leche materna y tras su ingesta, éstos pueden ser absorbidos por el lactante presentando efectos farmacológicos. Se ha identificado que la ingesta de AINES por el lactante puede favorecer el riesgo de diversos efectos potencialmente deletéreos (kernicterus, púrpura trombocitopénica, acidosis metabólica, cianosis, apnea neonatal, hematuria, sangrado del tubo digestivo y crisis convulsivas).
- c) En el paciente anciano, el riesgo de sangrado tras la administración de AINES se incrementa al 3-4% en los mayores de 60 años y en los que tienen historia de sangrado previo el riesgo aumenta al 9%.

Por lo anterior, diversos grupos de consenso sugieren que: (a) no se recomienda la administración de dos fármacos del mismo grupo o farmacodinamia similar, (b) los AINES disponibles actualmente no son eficaces en el control del dolor severo y (c) se sugiere evitar su empleo en enfermos con nosologías que incrementen el riesgo de presentación de efectos adversos (historia de IAM, coagulopatías, alteraciones plaquetarias, sangrado, úlceras gástricas o alteraciones renales)⁽¹⁾.

2. Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COXIBS)

A la fecha, se han identificado diversas isoformas de la COX⁽⁷⁾. Las que se han documentado más extensamente son la COX-1 y la COX-2.

La COX-2, tiene una estructura similar a la COX-1 y un peso molecular de 70 kDa (la COX-1 tiene un peso molecular de 71 kDa). Se ha propuesto que esta isoforma, se induce por la presencia de inflamación, fiebre y dolor. Ambas isoformas se diferencian entre sí, por el intercambio en la posición 523 de una valina (Val-523 en la COX-2) por una isoleucina (Iso-523 en la COX-1)⁽⁷⁾ (Figura 1-B).

Este intercambio de aminoácidos, produce un espacio en la pared del canal que permite la entrada de moléculas de mayor tamaño. Los COXIBS, son fármacos que tienen una afinidad selectiva por la COX-2 y su sitio de unión se encuentra en este sitio⁽⁷⁾.

Los efectos adversos observados con los AINES, provienen de series de pacientes reumáticos con tratamientos pro-

longados; sin embargo, se ha documentado que el consumo de éstos por períodos reducidos se asocia a gastropatía y sangrado. Esto representa una precaución de importancia con respecto a su utilización en el tratamiento del dolor postoperatorio⁽¹⁰⁾.

Se ha sugerido la ausencia de efectos deletéreos con el empleo de COXIBS. Diversos estudios que evalúan este fenómeno entre ambos grupos farmacológicos, han reportado que los COXIBS, no inhiben la agregación plaquetaria y disminuyen la incidencia de ulceración gastrointestinal. Sin embargo, estos reportes se ubican fuera del contexto perioperatorio; por lo cual, se necesita de series que identifiquen estos eventos en este grupo de pacientes⁽¹⁰⁾.

Más aún, en fechas recientes el empleo de rofecoxib se asoció al incremento de eventos de origen cardiovascular y fue retirado del mercado internacional. Sin embargo, este fenómeno se presentó en individuos con tratamientos por períodos de tiempo prolongados, lo que dificulta la apreciación de esta eventualidad en el contexto perioperatorio.

No obstante estas consideraciones, diversos estudios han identificado la eficacia de los COXIBS en el tratamiento de este tipo de dolor. Se ha sugerido que este grupo de fármacos en el contexto perioperatorio, proporcionan una analgesia superior al placebo y al parecer los efectos adversos son similares. Sin embargo, los estudios que comparan el efecto analgésico entre los AINES y los COXIBS, ha mostrado resultados que al parecer no favorecen a un grupo en particular⁽¹⁰⁾. De igual forma, no identificamos estudios que comparen la eficacia de estos fármacos en combinación con paracetamol u opioides. Por lo anterior, es necesario generar series que identifiquen la eficacia comparativa de estas asociaciones y entre diversas familias farmacológicas.

Con base en estas consideraciones, se puede inferir que este grupo de medicamentos presenta beneficios potenciales en el alivio del dolor perioperatorio y menores efectos adversos en comparación con los AINES; sin embargo, aún quedan muchas preguntas sin responder y que sugieren su empleo cauteloso.

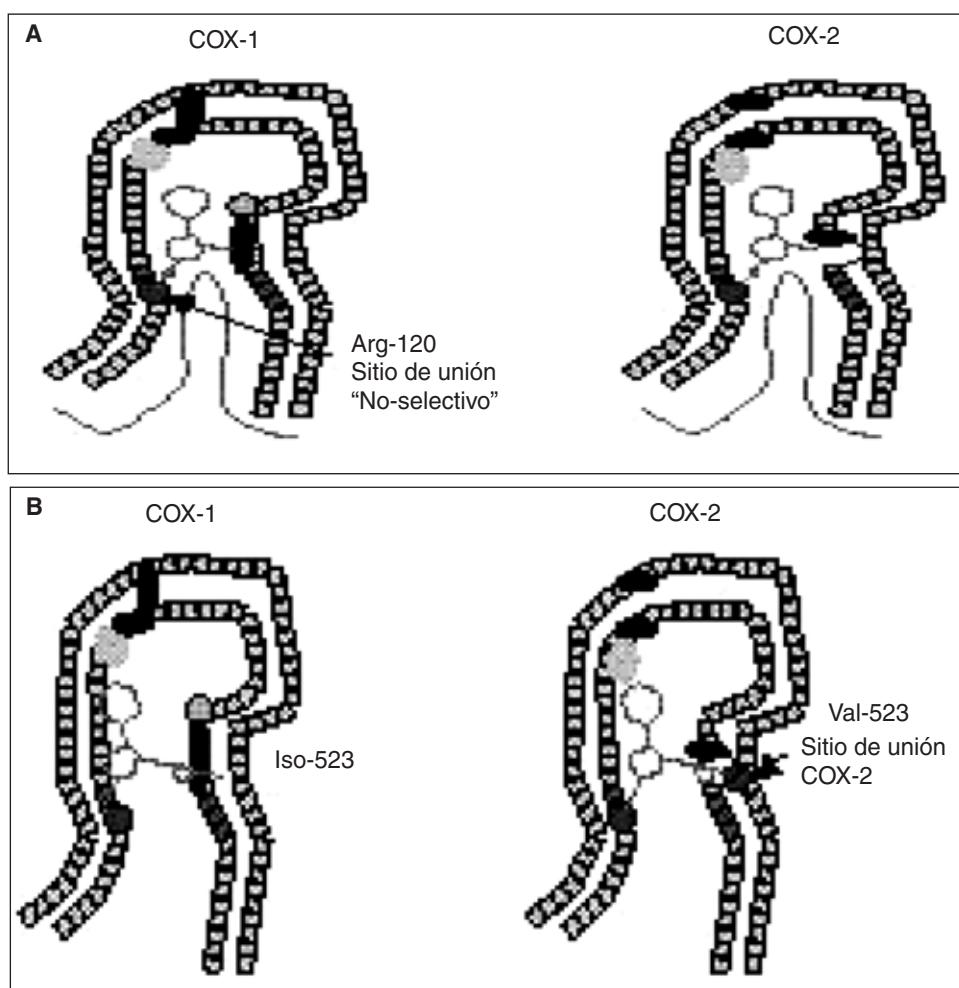


Figura 1. Se observan los sitios de unión de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y de los inhibidores selectivos de la COX-2. (A) se observa que el sitio de unión de los AINES se encuentra en la arginina de la posición 120 (Arg-120) que se encuentra en ambas isoformas, esto favorece que estos fármacos produzcan un bloqueo no-selectivo y favorece la presencia de sus efectos adversos. (B) Se observa que el sitio de unión COX-2 se debe a la formación de un espacio en la pared del canal, este espacio se debe al intercambio de una valina por una isoleucina (ver texto).

3. Paracetamol

Recientemente, se han identificado variantes de la COX-1 que provienen del mismo gen y son: (a) COX-3, (b) PCOX-1a y (c) PCOX-1b. Estas dos últimas, son isoformas incompletas o parciales de la COX-1. Con respecto a la COX-3, se ha reportado que el paracetamol inhibe su acción y es posible que éste sea el mecanismo por el cual este fármaco tiene acción analgésica⁽¹¹⁾.

La identificación de la COX-3 se ha realizado en modelos caninos; sin embargo, estudios de Western blot realizados en aortas humanas han identificado esta enzima. No obstante a ello, aún falta identificar su papel en la fisiología humana⁽¹¹⁾.

Actualmente debido a su perfil de seguridad, el paracetamol es considerado como primera línea terapéutica en el tratamiento del dolor por osteoartritis degenerativa. Sin embargo, en dolor postoperatorio la monoterapia con paracetamol posiblemente carezca de utilidad. Por el contrario, diversos estudios han documentado que su utilización en combinación con AINE u opioides disminuye la intensidad del dolor y el consumo de rescates⁽¹²⁾.

Este fármaco, carece de los efectos adversos observados tanto en los AINES como en los COXIBS y al parecer puede ser empleado en poblaciones de riesgo. Así mismo, ha demostrado ser un fármaco seguro durante la gestación y la lactancia. Sin embargo, el riesgo de hepatotoxicidad limita su empleo en pacientes con hepatopatías⁽¹²⁾.

ANALGÉSICOS OPIOIDES

Los opioides son considerados fármacos de elección para el dolor moderado o severo en intensidad. En el contexto perioperatorio, diversos estudios de nivel 1 (meta-análisis y revisiones sistematizadas) confirman esta tendencia⁽¹³⁾.

Los opioides han sido documentados desde tiempos inmemoriales. Los antiguos babilonios y egipcios conocían sus cualidades. En 1680 Sydenham escribió: "De todos los remedios que Dios Todo Poderoso ha dado al hombre para aliviar su sufrimiento, ninguno es tan universal o tan eficaz como el opio". Sin embargo, diversas circunstancias han limitado el consumo de opioides, entre éstas se encuentran: (a) temor por sus efectos adversos, (b) regulaciones sanitarias complejas, (c) desconocimiento de los requisitos para su prescripción y (d) de su eficacia en el tratamiento del dolor.

Este grupo de fármacos se clasifica: (a) de acuerdo a su potencia en débiles y potentes, y (b) de acuerdo a su mecanismo de acción en agonistas puros, agonistas parciales, agonistas-antagonistas y antagonistas. Cada una de estas clasificaciones, nos proporciona información relevante acerca de sus cualidades farmacológicas⁽¹⁴⁾.

Los receptores opioides se clasifican en MOR, KOR y DOR. Cuando los receptores opioides de los nervios periféricos se activan, modulan la actividad nerviosa por inhibición de los canales de calcio de alto voltaje, y supresión de los canales selectivos de sodio tetradoxina-resistentes y de los flujos catiónicos no-selectivos estimulados por la prostaglandina E2. Estas acciones, reducen: (a) la excitabilidad de los nociceptores, (b) el potencial de acción de propagación de las fibras aferentes y (c) la liberación de péptidos por las terminaciones nerviosas sensitivas⁽¹⁴⁾.

Los opioides agonistas MOR, generalmente producen analgesia, impactan a diversos sistemas corporales, y modifican el estado de ánimo y/o la conducta. Los agonistas DOR, también se han asociado a la presencia de analgesia; sin embargo, ninguno de los opioides disponibles en la actualidad tiene una afinidad selectiva para estos receptores. Los agonistas KOR, producen analgesia, menos efectos psicológicos y/o disfóricos, y menos depresión respiratoria y miosis⁽¹⁴⁾ (Cuadro II).

Respecto a la analgesia perioperatoria con opioides, debemos considerar que la terapéutica requiere individualización. Se ha sugerido que la dosis analgésica óptima, es aquella con la que se obtiene analgesia. En este sentido, los agonistas MOR carecen de techo farmacológico, esta cualidad condiciona que las dosis se puedan ajustar a la alza en caso de ser necesario. Sin embargo, las dosis excesivas o mayores a las requeridas para el alivio del dolor o administradas en la ausencia de dolor, favorecen la aparición de efectos adversos.

Se ha identificado que el empleo de opioides por vía epidural, para el control del dolor perioperatorio, presenta mayor eficacia y menores efectos adversos, en comparación

Cuadro II. Opioides disponibles en la República Mexicana.

Agonistas MOR	Agonista-antagonistas (Agonista KOR- Antagonista MOR)	
	Buprenorfina (b) Nalbufina (b)	Naloxona MOR
Codeína (a)		
Dextropropoxifeno (a)		
Tramadol (b)		
Oxicodona (a)		
Morfina		
Hidromorforona		
Metadona		
Fentanilo		
Remifentanilo		

Abreviaciones: (a), Se encuentran disponibles en combinación con AINES o paracetamol. (b), Presenta techo farmacológico.

con la vía endovenosa. Así mismo, se ha propuesto que su administración epidural en combinación con anestésicos locales es más efectiva⁽¹³⁾.

FÁRMACOS ADYUVANTES

En el terreno de la analgesia perioperatoria, se ha estudiado la administración de diversos fármacos adyuvantes por diversas vías y actualmente sabemos que estos fármacos tienen un papel importante en el alivio del dolor. Para los fines de este documento, mencionaremos los resultados de los que han sido documentados recientemente:

- a) Se ha evaluado el efecto de la gabapentina en el manejo del dolor asociado a un procedimiento quirúrgico. Un meta-análisis, realizado por Hurley y colaboradores (2006), sugiere que la administración de gabapentina oral en este tipo de pacientes reduce de forma significativa la intensidad del dolor⁽¹⁵⁾.
- b) En el meta-análisis realizado por Bell y colaboradores (2006), se sugiere que las dosis sub-anestésicas de ketamina, favorecen una disminución en el consumo de rescates y en los requerimientos de la analgesia opioide, y reducen la náusea y vómito post-operatorios⁽¹⁶⁾.
- c) La administración epidural de clonidina por PECA (ropivacaína 2% + morfina a 0.1 mg/ml + clonidina a 1.5 microg/ml) en cirugía colorrectal, se ha asociado a una disminución en la intensidad del dolor y los dos requerimientos de rescate opioide; así como un retorno temprano de la función intestinal⁽¹⁷⁾.
- d) La administración endovenosa de lidocaína al 2% (bolo endovenoso de 1.5 mg/kg en 10 min, seguido de una infusión IV de 1.5 mg/kg/hr) en cirugía abdominal, se ha asociado a una disminución de la intensidad del dolor al movimiento y del consumo de rescate opioide⁽¹⁸⁾.
- e) La administración de magnesio en infusión continua (bolo endovenoso de 30 mg/kg, seguido de una infusión IV de 0.5 g/h por 20 horas) en cirugía ginecológica, se

asoció a una disminución de los requerimientos de analgesia opioide⁽¹⁹⁾.

- f) Se ha propuesto que el dexametorfano disminuye el consumo de analgésicos durante el perioperatorio en un 50%⁽²⁰⁾.
- g) La administración perioperatoria de dexmedetomidina endovenosa a dosis de 0.5 a 2 microg/kg, disminuye los escalofríos y la rigidez muscular inducida por opioides, proporciona estabilidad hemodinámica, y causa mínima depresión respiratoria⁽²⁰⁾.

CONCLUSIONES

El dolor posterior a una intervención quirúrgica, es un problema frecuentemente observado. Lamentablemente, en nuestro medio carecemos de esquemas que garanticen el alivio de esta eventualidad. Más aún, diversos estudios que evalúan la satisfacción de los pacientes con respecto a la analgesia intrahospitalaria, reportan resultados poco alentadores. Esto posiblemente se deba a que los profesionales de la salud, carecen de elementos durante su formación, que aseguren la identificación temprana y el tratamiento óptimo del dolor en el paciente quirúrgico.

En la última década, el bombardeo constante de información acerca de nuevos productos para el alivio del dolor, se ha convertido en un elemento que genera confusión. Los anestesiólogos tenemos la responsabilidad de identificar cuáles fármacos son efectivos, accesibles y económicos. Con este objetivo, diversos grupos de consenso nacionales, se han dado a la tarea de proporcionar parámetros de práctica que fortalezcan las posibles debilidades con respecto a la evaluación y terapéutica.

El adecuado manejo farmacológico del dolor perioperatorio proporciona beneficios en la calidad de vida del paciente, disminuye las complicaciones y los tiempos de estancia hospitalaria, y ahorra recursos. Estos elementos en la actualidad, deben ser evaluados concienzudamente para proporcionar una atención de calidad que beneficie a todos los mexicanos.

REFERENCIAS

1. Guevara-Lopez U, Covarrubias-Gomez A, Delille-Fuentes R, Hernandez-Ortiz A, Carrillo-Esper R, Moyao-Garcia D. Parámetros de práctica para el manejo del dolor agudo perioperatorio. Cir Cir 2005;73:223-232.
2. Guvara-Lopez U, Covarrubias-Gomez A, Hernandez-Ortiz A. Parámetros de práctica para el manejo del dolor agudo. Cir Cir 2005;73:393-404.
3. Guevara-Lopez U, Covarrubias-Gomez A, Garcia-Ramos G, Hernandez-Jimenez S; Grupo de Consenso para el Manejo del Dolor Neuropático. Parámetros de práctica para el manejo del dolor neuropático. Rev Invest Clin 2006;58:126-138.
4. Grupo de Consenso para el Manejo del Dolor en Cáncer, Guevara-López U, Covarrubias-Gómez A, Ochoa-Carrillo FJ, Fernández-Orozco A, Bernal-Sahagún F. Parámetros de práctica para el manejo del dolor por cáncer. Cir Cir 2006;74:381-396.
5. Guevara-Lopez U, Covarrubias-Gomez A, Hernandez-Ortiz A. Desarrollo de los parámetros de práctica para el manejo del dolor agudo. Rev Mex Anest 2004;27:200-204.
6. Poisson-Salomon AS, De Chambine S, Lory C. Patient-related factors and professional practices associated with postoperative pain. Rev Epidemiol Sante Publique 2005;53:1S47-1S56.
7. Power I. Recent advances in postoperative pain therapy. Br J Anaesth 2005;95:43-51.

8. McCrory CR, Lindhal SGE. Cyclooxygenase inhibition for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2002;95:169-176.
9. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAID's or their combination in postoperative pain management. *Br J Anaesth* 2002;88:199-214.
10. Gilron I, Milne B, Hong M. Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain management. *Anesthesiology* 2003;99:1198-1208.
11. Botting R. COX-1 and COX-3 inhibitors. *Thrombosis Res* 2003;110:269-272.
12. Whelton A. Appropriate analgesia: an evidence-based evaluation of the role of acetaminophen in pain management. *Am J Ther* 2005;12:43-45.
13. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2004;100:1573-1581.
14. Strassels SA, McNicol E, Suleman R. Postoperative pain management: a practical review, part 1. *Am J Health-Syst Pharm* 2005;62:1901-1916.
15. Hurley RW, Cohen SP, Williams KA, Rowlingson AJ, Wu CL. The analgesic effects of perioperative gabapentin on postoperative pain: a meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:237-247.
16. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD004603.
17. Wu CT, Jao SW, Borel CO, Yeh CC, Li CY, Lu CH, Wong CS. The effect of epidural clonidine on perioperative cytokine response, postoperative pain, and bowel function in patients undergoing colorectal surgery. *Anesth Analg* 2004;99:502-509.
18. Koppert W, Weigand M, Neumann F, Sittl R, Schuetterl J, Schmelz M, Hering W. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2004;98:1050-1055.
19. Kara H, Sahin N, Ulusan V, Aydogdu T. Magnesium infusion reduces perioperative pain. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:52-56.
20. Weinbroum AA, Ben-Abraham R. Dextromethorphan and dexmedetomidine: new agents for the control of perioperative pain. *Eur J Surg* 2001;167:563-569.

