

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**ANALGESIA MULTIMODAL: ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS,
FARMACODINÁMICOS Y RELATIVOS AL PACIENTE ADULTO Y
ADULTO MAYOR EN EL MANEJO DEL DOLOR POSTOPERATORIO**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala.

Mayra José Gutiérrez Ola

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre 2021

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que la estudiante:

1. MAYRA JOSÉ GUTIÉRREZ OLA 201010369 2142470150101

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulada:

**ANALGESIA MULTIMODAL: ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS,
FARMACODINÁMICOS Y RELATIVOS AL PACIENTE ADULTO Y ADULTO
MAYOR EN EL MANEJO DEL DOLOR POSTOPERATORIO**

Trabajo asesorado por el Dr. Jaime Roberto Álvarez Vela y revisado por la Dra. Amy Lucila Castro de Reyes, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el veintiuno de septiembre del dos mil veintiuno


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora




Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO
Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva PhD
Decano

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que la estudiante:

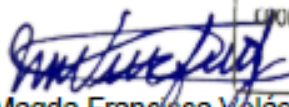
1. MAYRA JOSÉ GUTIÉRREZ OLA 201010369 2142470150101

Presentó el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulada:

**ANALGESIA MULTIMODAL: ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS,
FARMACODINÁMICOS Y RELATIVOS AL PACIENTE ADULTO Y ADULTO
MAYOR EN EL MANEJO DEL DOLOR POSTOPERATORIO**

El cual ha sido revisado y aprobado por el Dr. César Oswaldo García García, profesor de esta Coordinación y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se le **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veintiuno de septiembre del año dos mil veintiuno.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021



Guatemala, 21 de septiembre del 2021

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Dra. Velásquez:

Le informo que yo:

1. MAYRA JOSÉ GUTIÉRREZ OLA

Presenté el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

**ANALGESIA MULTIMODAL: ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS,
FARMACODINÁMICOS Y RELATIVOS AL PACIENTE ADULTO Y ADULTO
MAYOR EN EL MANEJO DEL DOLOR POSTOPERATORIO**

Del cual el asesor y la revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr. Jaime Roberto Álvarez Vela

Dr. Jaime R. Álvarez V.
ANESTESIOLOGO
COLEGIADO 13,155

Revisor: Dra. Amy Lucila Castro de Reyes

Reg. de personal 20100340

Dra. Amy L. Castro T.
MEDICO Y CIRUJANO
COL. No. 12,412

DEDICATORIA

Para todos aquellos que, con su amor, apoyo incondicional y palabras de fortaleza, permitieron que saliera adelante a pesar de la adversidad.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por su infinita misericordia y la oportunidad de tener una segunda vida después de tal reto.

A mis padres por su paciencia y apoyo incondicional, sobre todo a mi madre; que nunca perdió la fe en mí.

A mi hermano, que, aunque no tengamos la misma sangre; le debo la vida y esta segunda oportunidad pues gracias a su sacrificio sigo realizando mis sueños.

A mi hermana por siempre estar conmigo en la buenas, malas y peores.

A mis docentes, por guiarme en cada momento y hacer de este trabajo un logro más en mi experiencia académica

A la Universidad de San Carlos y a la Facultad de Ciencias Médicas por brindarme el conocimiento necesario para desempeñar un trabajo digno y poder servir a mi nación.

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opciones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

ÍNDICE

Prólogo.....	i
Introducción.....	ii
Objetivos	v
Métodos y técnicas.....	vi
CAPÍTULO 1. Analgesia multimodal	1
CAPÍTULO 2. Elegibilidad del paciente para la aplicación de analgesia multimodal	46
CAPÍTULO 3. Dolor postoperatorio	51
CAPITULO 4. Análisis.....	64
Conclusiones.....	69
Recomendaciones.....	71
Referencias bibliográficas.....	72
Apéndice	91

PRÓLOGO

Uno de los principales motivos de consulta es por dolor y el paciente post operado no es la excepción. Existen diversos medicamentos para tratarlo, como analgésicos no esteroideos y opioides; que es lo que con más frecuencia se usa. Pero los efectos secundarios, como náuseas, vómitos, irritación gástrica, sedación excesiva y a veces retención urinaria son frecuentes.

Todo eso hace buscar nuevas alternativas y una de ellas es la analgesia multimodal, la cual ya incluye combinación de medicamentos con base en las necesidades del paciente y el dolor que lo aqueja.

La búsqueda de la analgesia ideal continua, la combinación entre las diferentes familias de analgésicos sigue en camino y se han visto buenos resultados ante el dolor. El manejo del dolor de manera multimodal basada en las combinaciones de diversos fármacos (analgésicos, anticonvulsivantes, antidepresivos, entre otros) y administradas en diversas vías; incluso en combinación con otras técnicas analgésicas, por ejemplo la regional; siguen siendo el presente y podrían llegar a ser el futuro de la analgesia.

Dr. Jaime Roberto Álvarez Vela

Anestesiólogo

INTRODUCCIÓN

El dolor es calificado como el síntoma con mayor frecuencia en el ser humano, representa una experiencia incapacitante y la principal causa de sufrimiento. Se entiende como dolor agudo al que se presenta de forma rápida y por tiempo limitado relacionado con espasmos en la musculatura esquelética y activación del sistema nervioso simpático consecuente con una cirugía, una lesión o un accidente fisiopatológico.¹

El desafío más importante que persiste sin resolución en el campo quirúrgico es el manejo eficaz del dolor postoperatorio, esto repercute fuertemente hacia los pacientes y el sistema sanitario en conjunto. El manejo inapropiado de este aumenta considerablemente la presentación de complicaciones postoperatorias.² En su fase aguda puede llegar a ser un factor en contra de la recuperación tanto a nivel físico como mental³, ante esta problemática se opta por la utilización de fármacos, como los opiáceos⁴ los cuales no cumplen con la escala ascendente de utilización de analgésicos.^{5,6}

La buena analgesia fomenta la temprana movilización, lo cual apresura la recuperación funcional, incrementa puntajes en escalas de satisfacción y reduce el periodo de estadía hospitalaria.⁷ La recuperación mejorada después de la cirugía es un método multidisciplinario, basado en la evidencia enfoque multimodal para la atención perioperatoria de un paciente sometido a cirugía,⁸ en donde la analgesia multimodal ha demostrado eficacia clínica con un grado de recomendación.

Este tipo de analgesia involucra la administración de fármacos combinados los cuales funcionan a distintos niveles del sistema nervioso central y periférico con el fin de impedir la estimulación y transmisión del dolor. El propósito es alcanzar un efecto sinérgico, optimizar la biodisponibilidad, minimizar el uso de anestésicos transoperatorios,⁹ reducir la incidencia e intensidad de los efectos adversos mediante la combinación de farmacocinéticas y farmacodinamias en el entorno de un tipo de dolor agudo predecible y emplear distintos procedimientos y vías de administración.^{10,11,12.}

La evidencia actual respalda el uso rutinario de analgesia multimodal en el período perioperatorio para eliminar la dependencia excesiva de los opioides con la finalidad de controlar el dolor y reducir los eventos adversos relacionados con los mismos.¹³ Incluso se menciona que en 8 de cada 12 tipos de cirugías los pacientes presentan mayor índice de riesgo ante el uso de opioides y la recurrencia de solicitar uso prolongado de estos medicamentos.¹⁴

También se menciona que el uso de opioides se puede disminuir hasta un 47% frente al uso de la analgesia multimodal e incluso reducir con ello la estancia hospitalaria postoperatoria¹⁵, sobre todo en los pacientes adultos y adultos mayores; población con mayor índice de dependencia a estos fármacos.¹⁴

La importancia del manejo del dolor con directrices basadas en la analgesia multimodal contribuye a limitar la administración desmedida de analgésicos; consigue un alivio para el paciente y por ende mejora en el menor tiempo posible la recuperación del mismo.^{12,16,17} Siempre y cuando como clínicos se pueda identificar el tipo de dolor que se presente en cada paciente, es posible aplicar este método para el tratamiento de una manera eficaz y satisfactoria.¹⁸

El amplio conocimiento obtenido en estrategias de analgesia multimodal y la demostración clínica reflejan que es mejor, pero el manejo terapéutico apropiado del dolor agudo postoperatorio se condiciona por varios factores, uno de ellos lo conforma la escala de medición unidimensional o multidimensional los cuales tienen como limitante el dolor ya que es subjetivo y dependiente del paciente.¹⁹

Actualmente la industria farmacéutica ofrece nuevos analgésicos no opioides y combinaciones de analgésicos ya existentes que proporcionan mejores opciones desde el punto de vista multimodal para el manejo del dolor y con ello disminuir las repercusiones que esta causa en el proceso de recuperación postoperatorio en dichos pacientes, de igual manera se debe considerar la versatilidad de los fármacos para su administración y la utilización intra o extra hospitalaria para el manejo de los mismos.^{20,21,22}

Con base a lo anteriormente expuesto, se planteó la pregunta: ¿Cuáles son los aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos y relativos al paciente adulto y adulto mayor que se deben tomar en cuenta en la aplicación de la analgesia multimodal en dolor post operatorio? Por consiguiente, dicha interrogante es el principal objetivo de investigación a exponer.

Se realizó una monografía de tipo descriptivo a través de revisión bibliográfica, con la finalidad de establecer congruencia y relación lógica para dar una respuesta idónea a la pregunta principal. Se dio búsqueda en publicaciones de revistas, estudios experimentales y de cohortes; entre otro tipo de estudios y artículos; se utilizó el motor de búsqueda: Google Académico; y las bases de datos: Pubmed y Scielo, y se tomó en cuenta que la información no superara los 5 años de antigüedad.

El alcance de la presente monografía pretendía explicar cómo la analgesia multimodal es una opción favorecedora para el manejo del dolor post operatorio y los beneficios que este brinda para la pronta recuperación y reincorporación de estos pacientes a sus actividades cotidianas, involucra los factores farmacocinéticos, farmacodinámicos y relativos de cada individuo para utilizar de mejor manera esta terapéutica, en particular en el adulto y el adulto mayor.

También pretendió profundizar y detallar lo que implica la analgesia multimodal, otras aplicaciones y la importancia que esta tiene como parte del conocimiento del grupo multidisciplinario que conforma el equipo quirúrgico y el abordaje de los pacientes que necesitan una intervención de esta magnitud.

El contenido temático de esta monografía está dividido en cuatro capítulos, en el primer capítulo se describe la analgesia multimodal, medicamentos que conforman la misma, farmacocinética y farmacodinámica de los mismos, tipos, aplicaciones y su importancia en el manejo del dolor postoperatorio.

En el segundo capítulo se describen las características de los pacientes adultos y adultos mayores que aplican para ser candidatos a la analgesia multimodal, así como los casos especiales en los que no se puede utilizar esta técnica analgésica. En el tercer capítulo se describe la definición del dolor, su fisiología, tipos de dolor, de igual manera las escalas de medición de este y propiamente los aspectos principales del dolor postoperatorio, definición y fisiopatología de este; y finalmente un cuarto capítulo de análisis e interpretación para dar respuesta a la pregunta de investigación.

La finalidad de esta monografía es evidenciar con respaldo científico, la utilización de diversos fármacos en un contexto multimodal bajo el conocimiento farmacocinético, farmacodinámico y relativo al paciente adulto y adulto mayor que permitan ser utilizados para el manejo del dolor postoperatorio, como un marco de referencia para el tratamiento seguro del dolor, y con ello evitar complicaciones y/o dependencias a fármacos tipo drogas que puedan traer consecuencias desfavorables a la población a estudio.

Se concluye, que la analgesia multimodal es un abordaje terapéutico idóneo para el tratamiento del dolor postoperatorio en los pacientes adultos y adultos mayores; brinda eficacia y la posibilidad de una mejor calidad de vida para la pronta recuperación ante este tipo de tratamientos, una reincorporación idónea al entorno y a las actividades que suelen desempeñar los involucrados en estos procedimientos, sin caer en sobre medicación o utilización farmacológica de medicamentos que puedan llegar a ser adictivos.

OBJETIVOS

Objetivo general

Exponer los aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos y relativos al paciente adulto y adulto mayor que se deben tomar en cuenta en la aplicación de la analgesia multimodal en dolor post operatorio con información de los últimos 5 años.

Objetivos específicos:

1. Describir la analgesia multimodal.
2. Exponer las características del paciente adulto y adulto mayor que lo convierten en candidato elegible al uso de analgesia multimodal.
3. Explicar la fisiopatología del dolor postoperatorio.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Para la elaboración de esta monografía se realizó un estudio descriptivo documental a través de revisión bibliográfica, con la finalidad de establecer congruencia y relación lógica entre la analgesia multimodal, aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos y relativos al paciente adulto y adulto mayor ante el manejo del dolor postoperatorio; para con ello dar respuesta a la pregunta principal.

Se utilizaron como criterios de búsqueda las palabras “analgesia multimodal”, “dolor”, “fisiopatología”, “analgesia”, “multimodal”, “dolor post operatorio”, “analgésicos”, “farmacocinética”, “farmacodinamia”, “adulto”, “adulto mayor”; así como sus términos correspondientes en inglés; se tomaron en cuenta los operadores lógicos “AND” Y “OR”. Como buscador se utilizó Google Académico y como base de datos se optó por: Pubmed y Scielo; durante los meses de febrero a julio del año 2021 y como gestor bibliográfico se utilizó Zotero.

Los tipos de documentos incluidos fueron publicaciones de revistas, estudios experimentales y de cohortes; pero no se limitó a este tipo de estudios y/o artículos. Se seleccionó aquella información de interés para el investigador y se evitó artículos con sesgos y sin validez para evitar con ello obtener conclusiones inadecuadas, de igual forma se evitó información que superara los 5 años de antigüedad.

Se revisaron 360 artículos, los cuales se leyeron detenidamente y se realizó un análisis de cada uno, relacionando analgesia multimodal, y el dolor postoperatorio en adultos y adultos mayores, en los diversos campos de la medicina quirúrgica. Del total de artículos analizados se utilizaron 146, organizados en tres diferentes tablas de matriz de datos de forma resumida y ordenada según la información. (Apéndices A, B y C).

El desarrollo de la monografía se divide en capítulos, los cuales se iniciaron y completaron durante el 2021, se realizaron correcciones durante los meses de julio a septiembre del año 2021.

CAPÍTULO 1. ANALGESIA MULTIMODAL

SUMARIO

- Definición de analgesia multimodal
- Medicamentos que conforman la analgesia multimodal
- Farmacocinética de los medicamentos que conforman la analgesia multimodal
- Farmacodinámica de los medicamentos que conforman la analgesia multimodal
- Usos de la analgesia multimodal
- Tipos de analgesia multimodal
- La relevancia de la analgesia multimodal en el manejo del dolor postoperatorio en el paciente adulto y adulto mayor

Suprimir el dolor es uno de los principales objetivos que los profesionales de la salud buscan y con ello brindar una buena calidad de vida a los pacientes, sin embargo la utilización de medicamentos analgésicos de manera desmedida ha provocado el uso excesivo de los mismos o la implementación de compuestos farmacológicos con efectos mucho más potentes como es el caso de los opiáceos, los mismos a los que se le atribuye un alto índice de dependencia en los adultos y adultos mayores alrededor del mundo.

Es precisamente el estudio del dolor y de su tratamiento a través de la historia el que permite visualizar la preocupación permanente del hombre por este tema, su lucha constante a lo largo de la historia, el abordaje del dolor no es nuevo; el dolor es tan antiguo como la concepción misma del hombre, y la historia del dolor es la historia del hombre.²³

En su afán por disminuir el dolor se ha creado la analgesia multimodal que ha demostrado eficacia clínica con un grado de recomendación como herramienta en el tratamiento del dolor. Este tipo de analgesia implica la administración combinada de fármacos que actúan a diferentes niveles del sistema nervioso central y periférico para evitar la estimulación y transmisión de la información dolorosa.⁹

1.1 Definición de analgesia multimodal

No existe un analgésico ideal, pero es posible la aproximación a la analgesia ideal mediante la combinación de fármacos o técnicas que actúen en diferentes niveles (transducción, transmisión, modulación y percepción). Es la conocida analgesia multimodal, también denominada analgesia «balanceada» o «equilibrada».²⁴ El objetivo es conseguir, a través de la combinación/asociación de fármacos analgésicos, aumentar su poder o potencia analgésica, mejorar su biodisponibilidad y atenuar la intensidad de los efectos adversos y disminuir la frecuencia de su aparición.^{25,26}

El manejo equilibrado del dolor (analgesia multimodal) se remonta a principios de la década de 1990; sin embargo, no siempre se incorpora al tratamiento o se utiliza de la forma más eficaz posible. La evidencia científica ha demostrado que la analgesia multimodal puede mejorar el alivio del dolor y produce menos reacciones adversas que la terapia proporcionada mediante el uso de un solo medicamento o modalidad (analgesia monomodal).²⁷

1.2 Medicamentos que conforman la analgesia multimodal

La analgesia multimodal ha sido utilizada en la medicina perioperatoria como un estándar de oro por anestesiólogos y cirujanos durante los últimos 30 años. Se basó en el concepto de que múltiples fármacos que actúan a diferentes niveles de la vía del dolor sensorial tendrían un mejor efecto sinérgico ante un menor porcentaje de puntuación entre el dolor postoperatorio y los requisitos de opioides.

Las estrategias tienen como objetivo principalmente disminuir la exposición a grandes dosis de opioides en los esfuerzos para reducir los eventos adversos relacionados con opioides (ORAEs), hiperalgesia aguda inducida por opioides (OIH) y el uso prolongado de opioides postoperatorios.²²

En la Tabla 1.1, se menciona los grupos farmacológicos o fármacos utilizados en la terapéutica de la analgesia multimodal:

Tabla 1.1

Medicamentos no opioides para el manejo multimodal del dolor

Medicamento o clase	Dosis	Uso recomendado	Efectos adversos, contraindicaciones, y/o recomendaciones específicas	Función en el tratamiento
Acetaminofén	IV, rectal, oral: 4 g/d. Enfermedad hepática: 2-3 g/d.	La mayoría de pacientes.	Insuficiencia hepática: uso ≤14 d.	APS and PADIS: uso rutinario para el dolor.
Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)	Ibuprofeno:1. 2-2.4 g/d. Ketorolaco:1 0-30 mg cada 6 h.	Manejo del dolor perioperatorio.	Efecto adverso: Sangrado gastrointestinal (con inhibidores de la COX-1). Contraindicación: cirugía de revascularización coronaria, infarto al miocardio, enfermedad cardiovascular. Insuficiencia renal: no recomendado.	APS: uso perioperatorio. PADIS: no recomendado en dolor no relacionado con el procedimiento.
Gabapentinoides				
Gabapentina	Oral: 300-1200 mg tres veces al día.	Manejo del dolor perioperatorio.	Insuficiencia renal: disminución de la dosis, abstinencia.	APS: cirugía mayor, pacientes altamente tolerantes a opioides. PADIS: dolor neuropático, cirugía cardíaca.
Pregabalina	Oral: 150-600 mg/d dividido en 2 dosis.			
Antidepresivos tricíclicos				
Amitriptilina	Oral: 10-100 mg antes de dormir.	Dolor neuropático, lesión nerviosa traumática.	Efectos adversos: efectos anticolinérgicos, abstinencia. Ancianos: evitar.	Uso limitado (efectos adversos frecuentes). APS, PADIS: no mencionado.
Nortriptilina				

APS: American Pain Society.

PADIS: se refiere a la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos 2018 "Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU" (PADIS guidelines).

ASA: American Society of Anesthesiologists.

Tabla 1.1

Medicamentos no opioides para el manejo multimodal del dolor (continuación)

Medicamento o clase	Dosis	Uso recomendado	Efectos adversos, contraindicaciones, y/o recomendaciones específicas	Función en el tratamiento
Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina				
Duloxetina	Oral: 30-60 mg/d.	Dolor neuropático, lesión nerviosa traumática.	Efectos adversos: náusea, abstinencia. Insuficiencia renal: disminución de la dosis.	No mencionado en las directrices APS o PADIS.
Venlafaxina	Oral: 37.5-225 mg/d.			
Anticonvulsivantes				
Carbamazepina	Oral: 200-800 mg/d en dosis divididas (dependiente de la formulación).	Neuralgia del trigémino, dolor neuropático, lesión nerviosa traumática.	Efectos adversos: síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica toxica, hepatotoxicidad, discrasias sanguíneas, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, abstinencia, inducción enzimática.	Uso limitado por el riesgo de efectos adversos graves/interacciones. APS: no mencionado PADIS: carbamazepina o gabapentinoides para el dolor neuropático.
Oxcarbazepina	Oral: 300-1800 mg/d en dosis divididas.		Efectos adversos: síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica toxica, hepatotoxicidad, discrasias sanguíneas, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, abstinencia. Insuficiencia renal: disminución de la dosis.	Uso limitado por el riesgo de efectos adversos graves. Efectos / interacciones. APS / PADIS: no mencionado.

APS: American Pain Society.

PADIS: se refiere a la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos 2018 "Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU" (PADIS guidelines).

ASA: American Society of Anesthesiologists.

Tabla 1.1

Medicamentos no opioides para el manejo multimodal del dolor (continuación)

Medicamento o clase	Dosis	Uso recomendado	Efectos adversos, contraindicaciones, y/o recomendaciones específicas	Función en el tratamiento
Relajantes musculo- esqueléticos				
Metocarbamol	Oral: 500-1,500 mg 3 o 4 veces al día. IV: 1 g 3 tres veces al día.	Espasmos musculares, traumatismos y fracturas de costillas.	Insuficiencia renal: evite IV. Uso intravenoso: duración máxima de 72 hrs.	El metocarbamol es menos sedante y tiene menos potencial de dependencia psicológica, y potencial de abstinencia menos significativo que otros agentes. APS, PADIS: no menciona los Relajantes musculo-esqueléticos.
Ciclobenzaprina	Oral: 5-10 mg por la noche antes de acostarse o 5-10 mg 3 veces al día.	Espasmo muscular.	Efectos adversos: similares a los presentados en los trastornos de conducta alimenticia, así como arritmias cardíacas.	
Carisoprodol	Oral: 250-350 mg 3 veces al día.		Efectos adversos: efectos similares a los barbitúricos.	
Baclofen	Oral: 5-10 mg 3 veces al día hasta 80 mg/d en dosis divididas Intratecal: 90-800 µg/d.	Espasticidad, espasticidad con lesiones cerebrales o medulares.	Efectos adversos: sedación, abstinencia grave (convulsiones). Insuficiencia renal: disminución de la dosis.	
Tizanidina	Oral: 2-4 mg 3 o 4 veces al día; máximo de 36 mg/d.	Espasticidad, espasmos musculares.	Efectos adversos: hepatotoxicidad, abstinencia (como con clonidina). Insuficiencia renal: disminución de la dosis.	
Diazepam	Oral e IV: 2 mg 2 o 3 veces al día, 60 mg/d.		Efectos adversos: depresión respiratoria aditiva.	

APS: American Pain Society.

PADIS: se refiere a la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos 2018 "Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU" (PADIS guidelines).

ASA: American Society of Anesthesiologists.

Tabla 1.1

Medicamentos no opioides para el manejo multimodal del dolor (continuación)

Medicamento o clase	Dosis	Uso recomendado	Efectos adversos, contraindicaciones, y/o recomendaciones específicas	Función en el tratamiento
Ketamina	Bolus intravenoso: 0,1-0,4 mg / kg. Infusión IV: 0.5 mg / kg en bolo, luego 0.06-1.2 mg / kg / h. Intranasal: 0,1-0,5 mg / kg por dosis.	Dolor postoperatorio severo, tolerancia a opioides, hiperalgesia inducida por opioides, depresión respiratoria inducida por opioides.	Efectos adversos: hipersalivación, laringoespasmo, alucinaciones. Precauciones: enfermedad cardiovascular grave, embarazo, psicosis activa, ancianos.	ASA, PADIS: uso en régimen de dolor multimodal; considerar para el dolor posoperatorio, especialmente con dolor crónico y uso de opioides.
Anestesia local y/o regional	La dosificación varía según el agente, el tipo y la ubicación del bloqueo.	Manejo perioperatorio del dolor, fractura de costillas o cadera.	Efectos adversos: lesión nerviosa, hipotensión, hematoma. Contraindicación relativa: síndrome compartimental, coagulopatía.	APS: uso neuraxial en procedimientos torácicos y abdominales con riesgos cardiopulmonares y/o problemas pulmonares, íleo. PADIS: no mencionado
Lidocaína	Perfusión intravenosa: 1-2 mg/kg de bolo, luego 1,5-3 mg/kg/h.	Manejo perioperatorio del dolor.	AEs: arritmias, bloqueo cardíaco. Insuficiencia renal o hepática: disminución de la dosis.	APS: cirugía abdominal abierta y laparoscópica. PADIS: uso no recomendado.
Agonistas alfa-2	Clonidina: 0,1-0,2 mg 2 veces al día hasta 0,3 mg 4 veces al día. Dexmedetomidina: 0,2-0,7 µg/kg/h; máximo de 1,5 µg/kg/h.	Analgesia adjunta; distribución de opioides; abstinencia de opioides o alcohol.	Efectos adversos: sedación, hipotensión. Precaución: pacientes hemodinámicamente inestables.	APS: no mencionado. PADIS: dexmedetomidina recomendado como agente de sedación de primera línea en la unidad de cuidados intensivos; descrito como ahorrador de opioides.

Fuente: Review of nonopioid multimodal analgesia for surgical and trauma patients. American Journal of Health-System Pharmacy.²⁸

APS: American Pain Society. PADIS: se refiere a la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos 2018 "Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU" (PADIS guidelines). ASA: American Society of Anesthesiologists.

La conformación de los grupos farmacológicos o medicamentos que abarca la analgesia multimodal se ve influenciada según el procedimiento quirúrgico y la magnitud de dolor que pueda producirse posterior a este, por lo que la literatura menciona otros medicamentos y grupos farmacológicos, así como técnicas analgésicas mencionadas en la Tabla no. 1.2:

Tabla 1.2

Opciones analgésicas según la ruta de Mejor Recuperación Postoperatoria (ERAS)

Agente analgésico y técnica	Ventajas	Desventajas
Tramadol	Efecto ahorrador de opioides; analgesia opioide mínima.	Convulsiones; posible síndrome de serotonina con inhibición de la recaptación selectiva de serotonina.
Glucocorticoides	Menos dolor; reduce el tiempo de estancia en sala de recuperación.	Mantiene altos niveles séricos de glucosa.
Opioide sistémico	Sin límite analgésico.	Náuseas, vómitos, prurito, reduce la función de tracto gastrointestinal, sedación, depresión respiratoria, inmunosupresión, retención urinaria.
Opioide neuroaxial	Menor uso general de opioides.	Nausea, vómitos, prurito, depresión respiratoria, retención urinaria, fallo de la técnica, dolor de espalda, cefalea postpunción dural, infección, hematoma.
Anestesia local neuroaxial	Menos dolor; retorno de la función del tracto gastrointestinal; atenúa la inmunosupresión; reducción de la morbilidad pulmonar/cardíaca.	Fallo de la técnica, hipotensión, función motora/sensorial reducida, retención urinaria; toxicidad de la anestesia local, dolor de espalda, cefalea postpunción dural, infección, hematoma.
Regional periférico: plano transverso del abdomen	Menos dolor; efecto ahorrador de opioides; analgesia no opiácea.	Fallo de la técnica, toxicidad de la anestesia local, perforación del peritoneo.
Regional periférico: paravertebral	Menos dolor; efecto ahorrador de opioides; analgesia no opiácea.	Fallo de la técnica, hipotensión, neumotórax, punción vascular/pleural.
Infiltración de heridas (anestesia local)	Rápida y sencilla; riesgo mínimo.	Duración de la analgesia limitada a la duración de la acción de la anestesia local.

Fuente: Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques. JAMA Surgery.²⁹

ERAS: Enhance Recovery After Surgery.

1.2.1 Farmacocinética de los medicamentos que conforman la analgesia multimodal

Tras mencionar los fármacos y/o grupos farmacológicos que conforman la analgesia multimodal se presenta el aspecto farmacocinético de cada uno de estos, previo a ello; se define que es farmacocinética.

Farmacocinética: Rama de la farmacología que estudia los cambios de concentración del fármaco y/o sus productos de biotransformación en fluidos biológicos, tejidos o excreciones como función del tiempo por medio de modelos que describen, explican y predicen el comportamiento del fármaco en los diversos procesos: absorción, distribución y eliminación.³⁰

Teniendo claro el término de farmacocinética, se presenta la descripción de cada uno de elementos que conforman la analgesia multimodal:

1.2.1.1. Acetaminofén: Se absorbe rápidamente en el intestino delgado y la velocidad de absorción depende del vaciado gástrico. Se difunde bien a través de los tejidos y también atraviesa barreras biológicas. Está regulado por las propiedades físicas y químicas de la sustancia, especialmente su peso molecular, grado de ionización y solubilidad en grasas. Se metaboliza principalmente en el hígado.³¹ El acetaminofén se absorbe rápida y completamente por vía oral, mientras que se absorbe bien por vía rectal, lo cual resulta conveniente porque evita el primer paso hepático.

Su biodisponibilidad es muy alta y se metaboliza principalmente en el hígado, la mayoría de los cuales se convierten en compuestos inactivos mediante la formación de sulfato y glucoronidos y luego se excretan por los riñones. El sistema enzimático del citocromo P-450 en el hígado metaboliza solo una pequeña parte. Biodisponibilidad 70 – 90 %, unión a proteínas plasmáticas <20%, tiempo de vida media 1,5 – 3 horas, volumen de distribución 0,95 L/Kg, metabolismo 90 – 95 %, aclaramiento 5 ml/Kg/min.³¹

1.2.1.2. Analgésicos no esteroideos (AINEs): Cuando se administran por vía oral tienen una absorción rápida en el intestino delgado. Por vía rectal también presentan buena absorción. La biodisponibilidad de los AINEs es muy elevada, por su naturaleza ácida, circulan unidos a las proteínas plasmáticas en una proporción elevada (95-99%) y en consecuencia

tienen un volumen de distribución pequeño (0,1-0,2 l/kg). Se unen principalmente a la albúmina y se acumulan de forma preferente en compartimentos ácidos, como los tejidos inflamados, el riñón y el estómago.

La vida media plasmática ($t_{1/2}$) es muy inestable. De acuerdo al $t_{1/2}$, algunos autores los han separado en dos grupos, los que poseen un $t_{1/2}$ menor a 10 horas (diclofenaco, ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno) y los que poseen un $t_{1/2}$ mayor a 10 horas (salicilatos, naproxeno, sulindaco, piroxicam). Algunos AINEs son biotransformados para su excreción, mientras que otros son profármacos, los cuales adquieren sus características analgésicas y antiinflamatorias al ser metabolizados; por ejemplo, el sulindac y la nabumetona.

En general son metabolizados en el hígado antes de ser excretados por el riñón y sólo una pequeña proporción se excreta de forma inalterada. En el hígado son metabolizados a través de la enzima citocromo P-450 por oxidación y/o glucurono-conjugación. Ciertos AINEs se eliminan por vía biliar y aparecen en las heces.³²

1.2.1.3. Gabapentinoides: La acción de los gabapentinoides se encuentran principalmente en nivel intracelular y requieren una captación activa. Sufren un transporte facilitado a través de las membranas celulares por medio del sistema de transportadores de L-aminoácido (LAT), ya que ambos fármacos (gabapentina y pregabalina) son estructuralmente similares al aminoácido leucina. Los efectos crónicos de la gabapentina son bloqueados por un inhibidor de estos transportadores.³³

La pregabalina se absorbe rápida y completamente en comparación con la gabapentina. Las concentraciones plasmáticas máximas se observan en una hora en comparación con las 3 horas de la gabapentina. La biodisponibilidad oral para la pregabalina es más de 90% en comparación con 30–60% para gabapentina. Estas diferencias pueden explicarse por el mecanismo de absorción. Aunque ambos gabapentinoides se absorben en el intestino delgado, la pregabalina también se absorbe en el colon proximal.

La absorción de gabapentina depende únicamente de la LAT que son fácilmente saturables, lo que resulta en farmacocinética dependiente de la dosis. La pregabalina tiene

absorción no saturable con un perfil farmacocinético lineal y biodisponibilidad menos variable, ya que puede ser transportada por transportadores además de LAT.

Los alimentos sólo tienen un ligero efecto en la tasa y el alcance de la absorción de gabapentina, pero pueden retrasar sustancialmente la absorción de pregabalina sin afectar la biodisponibilidad. Los gabapentinoides no se unen a las proteínas plasmáticas. Son transportados activamente a través de la barrera hematoencefálica por LAT-1. Los niveles máximos en el líquido cefalorraquídeo tardan significativamente más en alcanzarse que los niveles plasmáticos máximos, con un tiempo medio de 8 horas.

No influyen en las concentraciones de neurotransmisores espinales de glutamato, norepinefrina, sustancia P y gen de calcitonina– péptido relacionado. Ambos son altamente solubles en agua y el volumen de distribución de cada uno es de 0,8 y 0,5 L/kg para gabapentina y pregabalina, respectivamente. No son metabolizados por el hígado y no afectan al sistema citocromo P450. La eliminación se realiza principalmente por el riñón y es proporcional al aclaramiento de creatinina. La acumulación puede causar insuficiencia renal, lo que resulta en efectos adversos.³³

1.2.1.4. Antidepresivos tricíclicos (TCAs): se absorben en el intestino delgado, se someten a metabolismo de primer paso en el hígado. Se unen ampliamente a las proteínas y se distribuyen extensamente a lo largo de la circulación sistémica porque son altamente lipofílicos, lo que resulta en efectos sistémicos que incluyen manifestaciones del sistema nervioso central. La concentración plasmática máxima es de aproximadamente 2 a 6 horas, y la vida media de eliminación es de alrededor de 24 horas para la mayoría de los agentes, por lo cual brinda una larga duración de acción.

El aclaramiento depende de las enzimas oxidativas citocromo P450. Estos fármacos se distribuyen rápidamente (volumen de distribución entre 10 y 60 l/kg) por lo que las concentraciones tisulares son de 10 a 100 veces mayores que las plasmáticas y solo el 1 a 2% se encuentra en el plasma. Tienen una vida media de eliminación que puede llegar en promedio hasta las 80 horas e incluso prolongarse en caso de sobredosis.³⁴

Se metabolizan casi completamente por el CYP 450, por oxidación del anillo central o por reacciones de desmetilación de la cadena alifática lateral; las aminas terciarias y luego de la

desmetilación forman aminas secundarias, las cuales son metabolitos farmacológicamente activos, que luego se conjugan para formar glucurónidos inactivos que se excretan por vía renal. Tienen un margen bajo de seguridad y los pequeños cambios en la dosis o el uso concomitante de inhibidores del CYP, prolongan la vida media y existe riesgo de toxicidad incluso a dosis terapéuticas.³⁵

1.2.1.5. Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina: La venlafaxina, una feniletilamina, primero inhibe los transportadores de recaptación neuronal de serotonina (5-HT) y luego, con un aumento de la dosis, el transportador de recaptación de norepinefrina (NE). La venlafaxina es aproximadamente 30 veces más potente in vitro como inhibidor de la 5-HT que el transportador NE.

Los efectos secuenciales de la unión de venlafaxina sobre los transportadores de 5-HT y luego los transportadores de recaptación de NE dependen de la dosis y la concentración, la venlafaxina tiene una afinidad muy baja por la mayoría de los demás receptores (p. ej., receptores muscarínicos, alfa adrenérgicos o de histamina) y no inhibe los canales rápidos del sodio, lo que la hace relativamente segura en caso de sobredosis.

Es biotransformada por CYP2D6 en su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina (ODV), también conocida como desvenlafaxina. El ODV se metaboliza a través de CYP3A3/4. La vida media de venlafaxina es de aproximadamente 5 h, mientras que la vida media de ODV es de aproximadamente 12 h. Además, tanto la venlafaxina como la ODV tienen baja unión a proteínas (27% y 30%, respectivamente), lo que confiere relativa seguridad con otros fármacos con alta unión a proteínas.³⁶

La duloxetina es un compuesto quiral, potente inhibidor de los transportadores 5-HT y NE y tiene una inhibición insignificante del transportador de dopamina. Es un inhibidor más "equilibrado" de los transportadores de 5-HT y NE que la venlafaxina, ya que la proporción de unión de duloxetina es de aproximadamente 10, mientras que la proporción de venlafaxina es de aproximadamente 30. Tiene una afinidad muy baja por el receptor muscarínico, histamina-1, receptores adrenérgicos, de dopamina y 5-HT.

La duloxetina en dosis de 20 a 40 mg dos veces al día en 12 voluntarios varones sanos mostró una farmacocinética lineal con una vida media de aproximadamente 12,5 h. La

duloxetina es un sustrato e inhibidor de CYP2D6 y un sustrato de CYP1A2. Se debe evitar la duloxetina debido a la reducción del aclaramiento en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal y con enfermedad hepática.³⁶

1.2.1.6. Anticonvulsivantes: El mecanismo de acción de la carbamazepina es bloquear el canal de sodio de forma dependiente del voltaje y del uso, lo que reduce la activación neuronal de alta frecuencia. Solo estaba disponible como preparación oral hasta que se aprobó una preparación parenteral en 2016 como terapia de reemplazo temporal cuando la administración oral no es factible. tiene una buena biodisponibilidad oral. Su unión a proteínas de aproximadamente el 75%. Se metaboliza en el hígado, principalmente por CYP 3A4; el metabolito más importante es la carbamazepina-10,11-epóxido.

La carbamazepina es un potente inductor enzimático que reduce los niveles de fármacos y sustancias endógenas metabolizadas por el sistema enzimático CYP. La carbamazepina también induce su propio metabolismo, un proceso conocido como autoinducción, que da como resultado un aumento del aclaramiento durante 2 a 4 semanas, con una vida media más corta y una concentración sérica más baja.

Puede acumularse cuando se coadministra con inhibidores de CYP 3A4, como eritromicina y otros antibióticos macrólidos (excepto azitromicina), fluoxetina, propoxifeno y jugo de toronja. Los niveles de epóxido de carbamazepina aumentan con el uso concomitante de algunos inhibidores, como valproato y felbamato y el rango terapéutico recomendado de concentración de carbamazepina es de 4 mg/L a 12 mg/L.³⁷

La oxcarbazepina es un análogo estructural de la carbamazepina, pero las diferencias estructurales menores han dado lugar a diferencias importantes en el metabolismo y la inducción de vías metabólicas. Se une al canal de sodio e inhibe la activación neuronal repetitiva de alta frecuencia. Solo está disponible como preparación oral. Tiene una excelente biodisponibilidad oral.

Se convierte muy rápidamente en el derivado monohidroxi, que tiene dos enantiómeros, la S-licarbazepina activa, responsable de la mayor parte de la actividad anticonvulsivante de la oxcarbazepina (80%), y la R-licarbazepina (menos activa, pero contribuye a los efectos adversos). La vida media es de solo 1 a 3,7 horas, y la de los derivados monohidroxi es de 8 a

10 horas. Es un inductor débil del CYP 3A4, responsable del metabolismo de los estrógenos, y reduce la eficacia de la píldora anticonceptiva oral en dosis altas, generalmente superiores a 900 mg/d.

Es un inhibidor débil de CYP 2C19, lo que eleva el nivel de fenitoína cuando se usa en dosis altas. No induce su propio metabolismo. A diferencia de la carbamazepina, no se ve afectada por inhibidores de CYP 3A4, como eritromicina, fluoxetina, propoxifeno y jugo de toronja. El rango terapéutico recomendado para el derivado monohidroxi es de 15 mg/L a 35 mg/L.³⁷

1.2.1.7. Relajantes musculo-esqueléticos: El inicio de acción del metocarbamol oral es de 30 minutos. El fármaco es absorbido completamente por el tracto gastrointestinal y alcanza concentraciones plasmáticas máximas a las dos horas. Tiene una vida media variable de una a dos horas y se metaboliza en el hígado por desalquilación, hidroxilación y glucuronidación. Principalmente se elimina en la orina como metabolito inactivo. Se dosifica cada seis horas según la farmacocinética observada.

Un estudio en pacientes en hemodiálisis no observó cambios en el tiempo de eliminación en comparación con los pacientes de control; sin embargo, se redujo el aclaramiento renal. El aclaramiento también se reduce en pacientes con cirrosis; sin embargo, no se sugiere ningún ajuste de dosis específico. En un estudio, los pacientes con cirrosis toleraron bien una dosis de 500 mg administrada dos veces al día.³⁸

Posterior a la administración oral, la ciclobenzaprina se absorbe de manera eficaz a lo largo del tracto digestivo, Este compuesto se une a las proteínas plasmáticas y la tasa de absorción depende de la dosis administrada. La excreción es mayormente urinaria, se metaboliza ampliamente con un porcentaje inferior al 1% de excreción intacta en la orina. Los primeros efectos relajantes musculares comienzan a aparecer después de una hora y persisten durante 12 a 24 horas.

La ciclobenzaprina administrada por vía oral tiene una biodisponibilidad media variante del 33 al 55%. Por otra parte, muestra una farmacocinética lineal, al menos dentro del rango de dosis de 2.5 a 10 mg, se llega al equilibrio cuando se une en un 98% a las proteínas del plasma. Es un antagonista de los receptores 5-hidroxitriptamina (5-HT₂). Disminuye la actividad

de neuronas serotoninérgicas descendentes, se excreta como glucurónidos. Los glucurónidos son compuestos que utiliza la ciclobenzaprina para unirse al ácido glucurónico por medio de un enlace glucosídico.

Los responsables de la desmetilación son los sistemas enzimáticos del citocromo (una de las vías oxidativas de la ciclobenzaprina). El fármaco se excreta paulatinamente en un promedio de 1 a 3 días y su vida media es de 18 horas con una eliminación plasmática de 0.7 L/min. No obstante, existe un porcentaje pequeño de ciclobenzaprina que no es metabolizada y se elimina junto a las heces.³⁹

El carisoprodol por vía oral se absorbe rápidamente, y es sometido a un extenso metabolismo hepático especialmente por la isoenzima del sistema microsomal P450 CYP2C19, del cual se obtiene el meprobamato como producto principal. Una menor cantidad del producto es hidroxí-carisoprodol, posteriormente ambos son metabolizados a hidroxil meprobamato, unificados y excretados por la orina. Se transfiere a la leche materna. La T_{max} es inconstante y oscila entre 45 ± 14 minutos y 1,6 ± 0,5 horas en metabolizadores rápidos para sustratos del CYP2C19; y 2.0 ± 1,2 horas y 229 minutos para metabolizadores lentos.

Interesantemente, el estudio farmacocinético más reciente no especifica si diferenció entre metabolizadores rápidos y lentos. La semivida de eliminación de Meprobamato oscila según los distintos ensayos entre 1.66 ± 0.76 y 1.76 ± 0.1 horas; y 3.66 ± 0.2 y 6.27 horas para los metabolizadores rápidos y lentos respectivamente. La semivida de Meprobamato tras dosis únicas alcanza las 9.63 horas.⁴⁰

El baclofeno es un agonista de la subunidad beta del ácido gamma-aminobutírico en las neuronas mono y polisinápticas a nivel de la médula espinal y el cerebro. Se piensa que reduce la liberación de neurotransmisores excitadores en las neuronas presinápticas y estimula las señales neuronales inhibitorias en las neuronas postsinápticas con el consiguiente alivio de la espasticidad. También se ha encontrado que tiene afinidad por los canales de calcio activados por voltaje. Sin embargo, su eficacia clínica a este respecto aún no está clara.

Tiene una biodisponibilidad del 70% al 85% y, por tanto, se absorbe rápidamente a través del tracto gastrointestinal tras la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se observan generalmente de 2 a 3 horas después de la ingestión. La absorción

depende de la dosis y aumenta con dosis más altas. Debido a la corta vida media de 2 a 6 horas, debe administrarse con frecuencia para lograr un efecto óptimo.

El 70% se elimina inalterado por excreción renal y el resto por las heces. Por lo tanto, es un agente útil en pacientes con insuficiencia hepática o un alto potencial de interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P450. La investigación ha observado una variabilidad interindividual significativa en los procesos de absorción y eliminación del baclofeno.⁴¹

La tizanidina es un agonista adrenérgico α_2 de acción central que se utiliza como relajante muscular para tratar la espasticidad causada por condiciones médicas, como esclerosis múltiple, espalda dolor, y ciertas otras lesiones de la columna vertebral o central sistema nervioso. Después de la administración oral bajo condiciones de ayuno, la tizanidina alcanza el plasma máxima concentración (C_{max}) en aproximadamente 1 a 2 horas y tiene una vida media terminal ($t_{1/2}$) de aproximadamente 1 a 3 horas.¹⁴⁻¹⁸. Muestra una farmacocinética lineal entre dosis de 1 y 20 mg y es ampliamente metabolizado, principalmente por CYP1A2.

La unión alostérica del diazepam en el receptor GABA-A aumenta la frecuencia a la que se abre el canal de cloruro, lo que aumenta la conductancia de los iones cloruro. Este cambio de carga conduce a una hiperpolarización de la membrana neuronal y reduce la excitabilidad de la neurona. Dentro del sistema límbico conduce a los efectos ansiolíticos observados. En la médula espinal y las neuronas motoras es el mediador principal de los efectos miorrelajantes.⁴²

La mediación de los efectos sedantes, amnésicos y anticonvulsivos del diazepam se realiza a través de la unión del receptor dentro de la corteza, el tálamo y el cerebelo. El diazepam es muy lipofílico. Si bien hay un inicio de acción moderadamente rápido, el fármaco se redistribuye rápidamente. Una vez en el cuerpo, el diazepam es degradado principalmente por las enzimas CYP2C19 y CYP3A4 a varios metabolitos activos, principalmente desmetildiazepam. Otros metabolitos activos menores incluyen oxazepam y temazepam.

Las vidas medias promedio del diazepam oral y el desmetildiazepam son de aproximadamente 46 horas y 100 horas, metabolismo hepático y excreción renal. La inhibición potente de la enzima 2C19 por ciertos medicamentos (fluoxetina y cloranfenicol) y las enzimas 3A4 por ciertos medicamentos (ketoconazol, inhibidores de la proteasa, eritromicina) puede causar un aumento de los niveles de diazepam, mientras que los inductores de 2C19

(rifampicina y prednisona) y 3A4 (carbamazepina, topiramato, fenitoína, hierba de San Juan, rifampicina o barbitúricos) pueden causar niveles más bajos.⁴³

1.2.1.8. Ketamina: posee un pK de 7.5 a pH neutro. Un minuto después de la administración endovenosa ocurren las concentraciones plasmáticas pico y cinco minutos después cuando la administración es intramuscular; la vida media de eliminación puede alcanzar las tres horas.

Dentro de los parámetros farmacocinéticos más reconocidos de la ketamina se incluyen: vida media ($t_{1/2}$) p 24.1 s; clearance (Cl) 19.1 ml/kg/min; $t_{1/2}$ b 3.1 h; $t_{1/2}$ a 11 a 17 min; Cl 19.1 ml/kg/min; unión a proteínas 12%; concentración anestésica mínima eficaz 0.64 m/ml; sin embargo, los volúmenes de repartición pueden estar sujetos a variaciones cuando son utilizadas las constantes de distribución tricompartmentales según el sexo, la edad, el peso y la talla del paciente.

Se elimina por la orina de forma no modificada en el 4% de los casos y en forma hidroxilada en el 17%. Permanece en parte en los tejidos, lo que puede contribuir a su acumulación cuando se administran en infusión continua o a dosis repetidas. Los metabolitos finales de la ketamina son la norkeamina y la deshidronorketamina. Con una relación 3:1 entre la ketamina y la norketamina, la cual puede tener algún efecto analgésico.

La dehidronorketamina posee solo un 1% de la actividad análogo-anestésica del compuesto original. La eliminación de norketamina acumulada en 24 h es de 1.6% y la de deshidronorketamina en 76 h es de 16%. Se asume que el 80% sobrante se excreta en conjunto con ácido glucurónico.

Se calcula que la potencia de la norketamina (metabolito I) corresponde del 10 al 33% de la ketamina y la del metabolito II, del 1%. Al aumentar la concentración plasmática comienza a surgir un fuerte efecto analgésico hasta un punto considerado como el techo de la ventana terapéutica para la analgesia sin que se generen los efectos adversos no deseados de la ketamina. No existe evidencia de que la ketamina en dosis sub-anestésicas no sea segura en pacientes con disfunción renal.⁴⁴

1.2.1.9. Anestesia local y/o regional: Los anestésicos locales se difunden a través de la membrana plasmática e inhiben reversiblemente los dependientes de voltaje canales de sodio. La excitación neuronal eléctrica conduce un estímulo despolarizante hacia abajo, lo cual activa y permite que los iones de sodio atraviesen su gradiente electroquímico. Los anestésicos locales interrumpen el potencial de acción y, por lo tanto, la entrada de iones de sodio, por lo que disminuir la excitabilidad de los nervios que conducen las respuestas al dolor. Tanto motor como sensorial, el bloqueo se obtienen de esta manera.

Los axones mielinizados se bloquean fácilmente con anestésicos locales, seguido de axones amielínicos. Se ha demostrado que los anestésicos locales de amida son más estables químicamente y tienen un menor riesgo de reacciones alérgicas, en comparación con los anestésicos locales de éster. Éster amidas se metabolizan principalmente por la colinesterasa plasmática, también conocida como pseudocolinesterasa. La degradación es bastante rápida, los anestésicos locales de amida sufren degradación hepática y poseen una vida media más larga.

Los anestésicos locales son bases naturales débiles (a excepción de la benzocaína) formuladas en una solución ácida. Un pKa más bajo produce una fracción más alta del fármaco neural que puede atravesar la membrana, mientras que la forma protonada cargada se une firmemente al objetivo. Un pKa más básico es asociado con un inicio más lento. La duración de La acción está relacionada con el nivel de unión a proteínas.⁴⁵

1.2.1.10. Lidocaína: La lidocaína sistémica disminuye la sensibilidad y actividad de las neuronas de la médula espinal (sensibilización central) y reduce el receptor de N-metil-D-aspartato conducido por la despolarización post-sináptica.

De la misma manera ha demostrado relevancia clínica al disminuyendo marcadores inflamatorios, ya que atenúa significativamente los niveles plasmáticos de complemento y citocinas inflamatorias como la interleucina (IL)-6, IL-8 y antagonistas del receptor de IL-1, para la cirugía finalizada y hasta 72 hrs posteriores; exponencia la producción de selectinas (CD62L y CD62P) e integrinas (CD11b) en la superficie de los leucocitos y del complejo leucocito-plaqueta hacia la conclusión de la cirugía y dos horas y tres días postoperatorios.⁴⁶

La absorción tiene lugar a partir de un extenso metabolismo hepático, iniciando con una detilación oxidativa microsomal y finalizando en una hidrólisis. Su aclaramiento acelerado se atribuye a la distribución en órganos altamente vascularizados como el riñón, hígado, pulmón musculoesquelético y músculo cardíaco, además de la alta tasa de derivados hepáticos. Una vez que se retira la lidocaína tras una infusión prolongada los niveles plasmáticos descienden rápidamente.

La vida media susceptible al contexto luego de una infusión de tres días es de 20 – 40 minutos y no hay acumulación sobre el tiempo en pacientes sanos. Posee dos metabolitos superiores; la glicina xilidida (GX) y la monoetil-glicin-xilidida (MEGX). La MEGX al igual que la lidocaína; tiene un potencial convulsivante y antiarrítmico, pero es más rápido metabolizado a GX por el hígado. MEGX ha mostrado causar toxicidad en pacientes con falla cardíaca y se conoce que GX se acumula en pacientes con falla renal.^{45,46}

Posterior a la administración intravenosa; la caída inicial ocurre rápidamente a una vida media de 8 minutos y constituye la distribución del compartimento central a los tejidos periféricos. Se tiene que tener en cuenta que tiene un índice terapéutico muy estrecho, cuando se administra rápidamente una dosis elevada (mayor de 1 mg/kg) se pueden ocasionar convulsiones.

Se han asociado con actividad anticonvulsiva (1 a 5 mg/mL) a las concentraciones sanguíneas utilizadas para su efecto antiarrítmico mientras que las concentraciones entre 4.5 y 7 mg/mL incrementan la irritabilidad cortical. Los niveles por arriba de 7.5 mg/mL se han asociado con descargas epilépticas de corta duración, niveles tóxicos en infusión continua (5 mcg/ml); toxicidad neurológica (5-6 mcg/ml).⁴⁶

1.2.1.11. Agonistas alfa-2: La dexmedetomidina pertenece a los fármacos no benzodiazepínicos que se utilizan a menudo en las unidades de cuidados intensivos. Tiene actividad sedante, ansiolítica y analgésica. Es un agonista alfa₂ altamente selectivo, que se informa que es de 8 a 10 veces más selectivo que la clonidina. Después de la administración intravenosa, su vida media de distribución es de 6 min y la vida media terminal es de aproximadamente 2 horas (h).⁴⁷

Sufre una biotransformación compleja con una pequeña fracción excretada sin cambios en la orina. La principal vía de biotransformación es la glucuronidación, sin embargo, los metabolitos también están formados por las enzimas del citocromo P450 (principalmente la isoforma 2D6). Todos los metabolitos son farmacológicamente inactivos, es un fármaco altamente lipofílico con un volumen de distribución en estado estacionario de aproximadamente 118 L y una depuración total media de 39 L/h. También se une en gran medida (94%) a proteínas.⁴⁷

Aunque solo está registrada para uso intravenoso, se han investigado múltiples vías de administración. Con la administración extravascular, se pueden evitar los altos niveles plasmáticos máximos que normalmente se observan después de la administración intravenosa. Después de la administración oral, se observa un extenso efecto de primer paso, con una biodisponibilidad del 16%. Se absorbe bien a través de las mucosas intranasales y bucales, una característica que podría ser beneficiosa cuando se usa en niños que no cooperan o en pacientes geriátricos.

En el plasma, el 94% se une a la albúmina y la α_1 -glicoproteína. Los estudios previos a la comercialización con dexmedetomidina marcada radiactivamente mostraron una distribución rápida y amplia por todo el cuerpo. Atraviesa fácilmente las barreras hematoencefálica y placentaria. Se encontró una tasa de extracción hepática de 0,7.

Menos del 1% se excreta inalterado y los metabolitos se excretan por vía renal (95%) y fecal (4%). Se demostró la hidroxilación mediada por las enzimas del citocromo P450 (CYP) (principalmente CYP2A6) en microsomas hepáticos humanos. Se informa una vida media de eliminación de 2,1 a 3,1 h en voluntarios sanos.⁴⁸

La clonidina se puede administrar por vía intravenosa, oral, neuraxial y transdérmica. Es altamente lipofílica soluble con un volumen de distribución de 2,9 L/kg en adultos y se distribuye fácilmente a sitios extravasculares. Cuando se administra en el espacio epidural, se distribuye en el plasma a través de las venas epidurales y alcanza concentraciones clínicamente significativas. Luego de haberse administrado oralmente esta se absorbe rápidamente, lo que consigue una concentración plasmática máxima dentro de 60 a 90 minutos. Efectos antihipertensivos oralmente se observan dentro de 0.5 Para 1 hora y transdérmicamente en 48 a 72 horas.⁴⁹

La biodisponibilidad es de aproximadamente 75% a 95% con 20% a 40% del fármaco unido a proteínas. La eliminación es a través del metabolismo hepático a metabolitos inactivos, que se excretan en la orina 40% a 60% sin cambios. El aclaramiento depende de la edad y difiere entre los neonatos y los adultos. La vida media de eliminación en adultos es de 12 a 16 horas. La vida media de eliminación de líquido cefalorraquídeo es de 1,3 horas y la eliminación transdérmica es de aproximadamente 20 horas después de la eliminación del parche.⁴⁹

1.2.1.12. Tramadol: se absorbe bien por cualquier vía de administración (oral, intravenosa, intramuscular o rectal). Luego de la administración oral en voluntarios sanos, el tramadol es absorbido rápidamente casi en su totalidad. Aproximadamente dos horas posteriores a la administración de una dosis oral única de 100 mg, se origina un pico en los niveles plasmáticos que alcanza los 280-308 ng/mL. Con una dosis de 100 mg, aplicada vía intravenosa, a los 15 minutos y a las 2 horas los niveles plasmáticos obtenidos son de 613 y 409 ng/ml respectivamente.

La biodisponibilidad oral absoluta es del 68% seguido de una dosis única, y del 90%-100% luego de una dosis múltiple, dicho incremento está relacionado al hecho de que el metabolismo hepático de primer paso es saturable. Este parámetro farmacocinético aumenta con la edad, así como en pacientes con disfunción hepática o insuficiencia renal. Por vía intramuscular, se absorbe completamente con un pico plasmático máximo a los 45 +/- 23 minutos; la concentración plasmática eficaz mínima de 100 ng/mL se obtiene a los 11+/-3.9 minutos.⁵⁰

1.2.1.13. Glucocorticoides: utilizados sistémicamente se clasifican según la potencia, los efectos mineralocorticoides y la duración de la supresión del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal. La potencia se expresa en relación con la hidrocortisona y es útil para determinar dosis comparables. La actividad mineralocorticoide también se describe en relación con la hidrocortisona, y las modificaciones estructurales de la molécula de esteroide están diseñadas para aumentar la potencia y minimizar los efectos de los mineralocorticoides cuando estos agentes se usan en dosis farmacológicas para prevenir o tratar respuestas alérgicas, inflamatorias o inmunes.⁵¹

Aunque los agentes más potentes exhiben menos efectos mineralocorticoides, en las dosis normalmente utilizadas, los efectos secundarios son comunes con todos los agentes

disponibles. Estos agentes se clasifican en cortos, medianos, o acción prolongada basada en la duración de la supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal. Debido a que el mecanismo de los corticosteroides es intracelular, los efectos persisten incluso después de que los corticosteroides han desaparecido de la circulación.

Por lo tanto, la duración de la acción de los corticosteroides específicos a menudo se basa en cuánto tiempo persisten los efectos sobre el eje hipotalámico-pituitario-adrenal, mientras que la acción terapéutica real es más prolongada. El inicio del efecto de los corticosteroides sistémicos a menudo se retrasa de 3 a 8 h, independientemente de la vía de administración. Esto puede estar relacionado con el efecto intracelular y nuclear de estas terapias.⁵¹

1.2.1.14. Opioides: son una gran clase de medicamentos relacionados en su estructura con los alcaloides vegetales naturales que se encuentran en el opio y que se derivan de la resina de la adormidera, *Papaver somniferum*. Los opioides son analgésicos muy potentes y eficaces, pero la mayoría tienen un alto potencial de dependencia y abuso. Los opioides actúan mediante la activación de receptores específicos de la superficie celular; los receptores de opiáceos, que se denominan μ [μ], κ [κ] y δ [δ].

Estos receptores se encuentran predominantemente en el sistema nervioso central, el cerebro y la columna vertebral, pero también están presentes en células mononucleares vasculares, cardíacas, pulmonares, intestinales e incluso de sangre periférica. El compromiso de los receptores opiáceos genera una serie de señales intracelulares, que incluyen la inhibición de la adenilato ciclasa, la disminución de la apertura de los canales de calcio, el aumento de las corrientes de potasio y la activación de la proteína quinasa C (PKC).

El principal efecto de estas vías es la reducción de la excitabilidad y neurotransmisión celular. Los ligandos naturales de los receptores de opiáceos son los llamados péptidos opioides endógenos como las encefalinas, endorfinas y endomorfina.⁵²

1.2.2 Farmacodinámica de los medicamentos que conforman la analgesia multimodal

Luego de mencionar los aspectos farmacocinéticos de los medicamentos y/o grupos farmacológicos que conforma la analgesia multimodal, se expone el aspecto farmacodinámico de los mismos, no sin antes definir la palabra farmacodinamia o farmacodinámica; para tener un concepto claro de este.

Farmacodinamia o farmacodinámica: rama de la farmacología que estudia los efectos fisiológicos, bioquímicos y mecanismo de acción de los fármacos al interaccionar con el organismo. Para que algún efecto pueda ser generado es necesario que la molécula nombrada fármaco tenga interacción con el organismo produciéndose un cambio en este último.⁵³

Teniendo en claro el significado de este, a continuación se expone cada uno de los mencionados en el apartado anterior desde el punto de vista farmacodinámico:

1.2.2.1. Acetaminofén: posee propiedades antipiréticas y analgésicas similares a los AINEs, pero al contrario de estos, no cuenta con actividad antiinflamatoria. El acetaminofén fue descubierto hace más de 100 años (sintetizado por primera vez en 1878 por Morse, a partir de su precursor la fenacetina e introducido como antipirético/analgésico por Von Mering en 1893) sin embargo, su mecanismo de acción no se ha esclarecido hasta hace poco y aún es desconocido en gran parte. Es un fármaco multidireccional con diversas vías metabólicas involucradas en su acción antipirética y analgésica.

El mecanismo de acción del acetaminofén consiste en inhibir las ciclooxigenasas (COX-1, 2 y 3) así como participar en el sistema endocannabinoide y las vías serotoninérgicas. Interviene en los canales de potencial de receptor transitorio (TRP) y los canales de potasio Kv7 dependientes de voltaje, a su vez inhibe los canales de calcio Cav3.2 de tipo T. tiene impacto sobre la L-arginina en la vía de síntesis del óxido nítrico (NO). A través de estudios de resonancia magnética funcional se ha confirmado la acción central del acetaminofén, los cuales

sugieren un efecto central del paracetamol en áreas cerebrales que se sabe están asociadas con el dolor.⁵⁴

1.2.2.2. AINEs: bloquean el sitio de unión del ácido araquidónico en las isoformas de la ciclooxigenasa (COX), lo cual evita su conversión en prostaglandinas (PG). Todos estos medicamentos bloquean la síntesis de PG al inhibir, con especificidad y mayor o menor potencia las isoformas de la COX. Existen tres métodos de unión a la COX-1: a) Unión rápida y reversible. b) Unión rápida de baja afinidad y reversible, continúa con una unión más lenta, dependiente del tiempo y con gran afinidad. c) Unión rápida y reversible, precedida por una modificación irreversible, covalente (aspirina).^{32, 55}

Respecto a la COX-2, los agentes específicos producen una inhibición reversible dependiente del tiempo. La enzima posee los siguientes dos sitios activos: peroxidasa y ciclooxigenasa, nombrados en conjunto como prostaglandina endoperoxidosintetasa. Cada subunidad tiene un canal, que se une a membranas celulares internas o externas. El sitio activo se localiza dentro del complejo, en forma de túnel, el cual actúa guiando al ácido araquidónico (AA), liberado por la fosfolipasa A2 (PLA2) y seguido por diversos estímulos de los fosfolípidos de membrana.

Tras su unión a dos moléculas de oxígeno, éstas penetran en el canal, se anclan a diversos aminoácidos y liberan intermediarios inestables como los endoperóxidos PGG2 y posteriormente, el endoperóxido PGH2 por acción de la peroxidasa. Por acción de enzimas específicas de célula, la endoperóxido PGH2 se convierte en prostaglandinas estables que surgen de la célula.

Ambas se encuentran en la membrana plasmática y cada una de ellas tienen un canal; la única diferencia es que el canal es más ancho en la COX-2 que en la COX-1. Esto quiere decir que casi todos los AINES que inhiben la COX-1 también son inhibidores de la COX-2, sin embargo, muchos inhibidores de la COX-2 tienen poder bloqueante escaso para la COX-1.⁵⁵

1.2.2.3. Gabapentinoides: El mecanismo de acción a nivel celular como posterior a la producción de una neuropatía ha sido y es un tema muy discutido. Se considera que a nivel sináptico los gabapentinoides funcionan inhibiendo la liberación de neurotransmisores, sin embargo, el mecanismo molecular preciso por el cual ejercen su acción es desconocido. Los hallazgos experimentales obtenidos actualmente revelan que los gabapentinoides trabajan deteniendo a las dos principales funciones de las subunidades $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio voltaje-dependientes presinápticos.

La principal diana de los gabapentinoides son las sinapsis establecidas por las neuronas del ganglio de la raíz dorsal en el asta dorsal de la médula espinal, concretamente las subpoblaciones neuronales asociadas a fibras C y A δ . También existen evidencias que demuestran que los gabapentinoides intervienen en los canales de calcio dependientes de voltaje tipo N introducidos en las sinapsis de forma aguda.

Es sabido que la gabapentina y la pregabalina son incompetentes respecto a la transmisión sináptica en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal. Estos interactúan sobre neuronas con núcleos de tamaño medio, núcleos de tamaño pequeño IB4 -, fibras tipo A δ y fibras tipo C peptidérgicas.⁵⁶

1.2.2.4. Antidepresivos tricíclicos: inhiben la bomba de recaptación presináptica de monoaminas. Algunos poseen mayor potencia para bloquear la bomba de recaptación de serotonina (clomipramina) y otros son más selectivos para la noradrenalina (maprotilina, nortriptilina, desimipramina y protriptilina). Los polimorfismos en CYP2D6 y CYP2C19 afectan la eficacia y seguridad de tricíclicos, algunos fármacos que son afectados por CYP2D6 solamente, y otros por ambas enzimas polimórficas.⁵⁷

Estos fármacos cuentan con al menos tres acciones más: bloqueo de los receptores de histamina H1, bloqueo de los receptores adrenérgicos alfa 1 y bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos. Inhiben también los canales de Na⁺ en el cerebro y el corazón, lo cual puede causar disminución del umbral convulsivo, así como arritmias cardíacas.⁵⁷ La amitriptilina es uno de los muchos fármacos que se ha demostrado que reduce la probabilidad de que se produzca una depresión de propagación cortical provocada en ratas.

Otro posible mecanismo de acción de la amitriptilina es la potenciación de las vías nociceptivas inhibitorias descendentes. Los TCAs pueden tener una carga significativa de efectos secundarios debido a su actividad anticolinérgica y antihistaminérgica. Los efectos secundarios comunes incluyen sedación, aumento de peso, sequedad de boca y estreñimiento. Tiene una alta afinidad por el receptor colinérgico muscarínico, por lo tanto, tiene una mayor incidencia de efectos secundarios. La nortriptilina es menos activa tanto en los receptores de histamina como en los muscarínicos, por lo tanto, tiene un perfil de efectos secundarios más bajo.⁵⁸

1.2.2.5. Inhibidores de la receptación de serotonina-norepinefrina: El mecanismo de acción antidepresiva de la venlafaxina está relacionada con el aumento de actividad en los neurotransmisores en el sistema nervioso central. La o-desmetilvenlafaxina (ODV) como metabolito activo de este, y la venlafaxina tiene efecto inhibitorio en la recaptación neuronal de serotonina y noradrenalina; pero son débiles ante la recaptación de dopamina.

Farmacológicamente está asociada a los múltiples efectos anticolinérgicos, sedativos y cardiovasculares percibidos con diversos psicotrópicos y no poseen actividad inhibitoria de la monoaminoxidasa (MAO). Ambos no tienen afinidad relevante por los receptores histaminérgicos, muscarínicos o alfa1-adrenérgicos. La venlafaxina inhibe la recaptación de serotonina utilizando dosis bajas (menos de 100 mg/día), y en relación a la recaptación de noradrenalina; este produce un aumento en el rango de dosis de 100 a 375 mg/día.

Además, tiene una afinidad 30 veces mayor para la inhibición de la recaptación de serotonina en comparación con noradrenalina. La información obtenida de la literatura propone este fármaco para el tratamiento del dolor neuropático de manera eficaz utilizando dosis de 150 mg/día o mayores. Clínicamente se considera una opción en el tratamiento farmacológico del dolor neuropático.⁵⁹

Se conoce que la duloxetina posee un potencial 10 veces mayor con respecto a la inhibición selectiva ante la recaptación de 5-HT, con relación a la recaptación de NE. Está indicada en el tratamiento del dolor neuropático periférico diabético. La Food and Drug Administration (FDA) autorizó la utilización de este como terapéutica ante el tratamiento de fibromialgia y dolor músculo-esquelético crónico. Dosis de 30-60 mg/día muestran eficacia en

todas sus indicaciones. La dosis máxima diaria en el caso del tratamiento para dolor es de 60 mg; a comparación con 120 mg utilizado en el tratamiento para la depresión y ansiedad.

Estudios evidencian que 60 mg/día de duloxetina logra una reducción del dolor de ≥ 50 % durante 12 semanas. Se metaboliza por medio de CYP2D6 y CYP1A2 en metabolitos inactivos. El tabaquismo, el cual aumenta la expresión del CYP1A2; se asoció a la disminución del 30 % de concentración plasmática de duloxetina, comparado con los pacientes no fumadores, a pesar de ello no se recomienda ajuste de dosis en los pacientes fumadores.⁶⁰

1.2.2.6. Anticonvulsivante: La carbamazepina actúa principalmente bloqueando los canales de sodio voltaje dependientes. Parece intervenir sobre los receptores N-metil de aspartato (NMDA) y el flujo de calcio a través de la membrana neuronal. Al bloquear los canales de sodio interactúa con su forma inactivada, explica cómo actúa de manera selectiva sobre neuronas que sufren descargas ectópicas, incrementa la cantidad de canales inactivados, disminuye la liberación de glutamato, estabiliza las membranas neuronales y minimiza el recambio de dopamina y noradrenalina.^{37, 61}

Estabiliza las membranas nerviosas hiperexcitadas, reprime las descargas neuronales y minimiza la difusión sináptica de los impulsos excitatorios. Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea continua, disminución de la agudeza visual, escuchar o percibir los sonidos menor o mayor frecuencia de lo habitual, mareo, aumento en la frecuencia de crisis convulsivas, anorexia, somnolencia y debilidad.

El inicio de dosificación debe ser progresivo para mejor apego y tolerancia al medicamento. 100 mg/día y aumentar hasta llegar a 1200-1600 mg/día repartido en 3 dosis. Principalmente se indica en el tratamiento de dolor por neuralgia del trigémino o TIC doloroso. En tratamientos prolongados se recomienda hacer perfiles de función hematológica y hepática, así como niveles plasmáticos del fármaco.⁶¹

La oxcarbamazepina, análogo de la carbamazepina con mejor perfil de efectos secundarios. Estructuralmente se define como un derivado de la carbamazepina; añadiéndose

un átomo de oxígeno de cual se obtiene el anillo de dibenzazepina. Esta característica contribuye a reducir el impacto que el medicamento ejerce en el hígado asociado a su metabolismo, previene formas graves de anemia o agranulocitosis; asociado ocasionalmente a la carbamazepina.

Aparte de presentar menos efectos secundarios, se considera que posee mecanismo de inhibición de los canales de sodio similares a ésta (probablemente, el principal mecanismo de acción) y generalmente se usa para tratar las mismas afecciones. La dosis inicial es de 150-300 mg por la noche, y se incrementa posteriormente a 150- 300 mg cada 3-5 días. Dosis máximas de 1200 mg en 3 dosis. Sus efectos adversos son parecidos a los de la carbamazepina, pero mejor tolerados.⁶¹

1.2.2.7. Relajante musculo-esquelético: El metocarbamol es un relajante del músculo esquelético indicado como complemento de la fisioterapia para el alivio del dolor musculoesquelético agudo. Aunque se ha utilizado clínicamente durante más de 50 años, su mecanismo de acción aún no está claro. Algunos estudios sugirieron un modo de acción central sobre las interneuronas espinales. La reducción de las contracciones reflejas y los componentes mono y polisinápticos de los potenciales de la raíz ventral son consistentes con un efecto del fármaco en los centros superiores relacionados con la función motora.⁶²

Junto con otros relajantes musculares, el descubrimiento y desarrollo del metocarbamol se basaron en estudios en animales que observaron una disminución del tono muscular sin una depresión concurrente de la actividad motora. Un mecanismo propuesto es la inhibición anticolinérgica del sistema de activación reticular del mesencéfalo que produce reflejos polisinápticos deprimidos y disminución del tono muscular. Esto también se describe como una inhibición indirecta de la unión interneuronal de la médula espinal. No tiene acción directa sobre la fibra nerviosa motora, la placa terminal del nervio motor o la contractilidad del músculo esquelético.³⁸

La ciclobenzaprina se considera uno de los relajantes musculares de más comunes, cuenta con una estructura molecular de tres anillos similar a los antidepresivos tricíclicos. Actúa a nivel central y no tienen acción periférica directa sobre los músculos afectados. Su

mecanismo de acción exacto se desconoce, pero tiene la característica de aumentar la noradrenalina. En una revisión sistemática, se concluye que tiene mayor efecto que el placebo en el alivio del dolor agudo y espasmo muscular, pero existen pocos estudios que han explorado su eficacia a largo plazo.⁶³

El carisoprodol es un miorelajante de acción central que se utiliza para tratar el dolor musculoesquelético agudo. Se utiliza para tratar el dolor lumbar agudo; su uso clínico está limitado por el riesgo de abuso y sus efectos tóxicos en sobredosis. El mecanismo de acción no se comprende bien, pero es un agonista indirecto del receptor GABA_A asociado con una comunicación neuronal alterada en la formación reticular en el tronco del encéfalo y en la médula espinal. Tiene propiedades anticolinérgicas, antipiréticas y analgésicas débiles. Los efectos adversos incluyen sedación, taquicardia, dificultad para respirar y mareos.⁶⁴

El baclofeno actúa como agonista del ácido γ -aminobutírico para inhibir los reflejos monosinápticos y polisinápticos en la columna vertebral, posiblemente al disminuir la liberación de neurotransmisores excitadores desde terminales aferentes. Actúa en los sitios supraespinales que puede contribuir a su efecto clínico. Estas acciones conducen a una disminución del tono muscular.

A través de un mecanismo similar, inhibe los tractos suplementarios excesivamente estimulados y el motor corteza para mejorar la distonía. Su utilización intratecal puede administrarse con un reservorio y bomba programable implantados quirúrgicamente en la pared abdominal, ya sea por vía subcutánea o subfascial. Un catéter es tunelizado desde la bomba a la zona de la columna lumbar inferior e insertado en el espacio intratecal a varios niveles de la médula espinal, según el tipo de espasticidad o distonía. La bomba puede ser programada para administrar el fármaco de forma continua o intermitente.⁶⁵

La tizanidina, un derivado de imidazolina, es un agonista del receptor alfa-2 noradrenérgico de acción central que produce un deterioro de los aminoácidos excitadores como la liberación de glutamato y aspartato de las interneuronas espinales y aumenta la inhibición presináptica de las neuronas motoras con el mayor efecto sobre las vías

polisinápticas espinales. Se considera que el resultado general de estas acciones disminuye la facilitación de las neuronas motoras espinales.

La inhibición similar de la actividad interneuronal mediada por el receptor alfa-2 parece ser la base de las actividades antinociceptivas y anticonvulsivas adicionales. Asimismo disminuye la frecuencia del clonus y los espasmos. Tiene afinidad por los receptores alfa-1, pero en menor grado, lo que puede explicar su efecto leve y transitorio sobre el sistema cardiovascular en comparación con la clonidina a pesar de su similitud estructural y bioquímica.⁶⁶

El diazepam es una benzodiazepina que está disponible tanto para administración oral como intravenosa; El diazepam oral se usa predominantemente como agente ansiolítico, mientras que la forma intravenosa se usa como anticonvulsivante. La actividad anticonvulsivante de las benzodiazepinas está mediada por su capacidad para potenciar la inhibición de la transmisión sináptica mediada por el ácido gamma-aminobutírico (GABA) mediante la unión al receptor GABA A.

Fue aprobado en los Estados Unidos en 1963 y actualmente se usa ampliamente para tratar las convulsiones agudas y el estado epiléptico. Las indicaciones también incluyen premedicación antes de procedimientos quirúrgicos y como sedación consciente para procedimientos invasivos menores. Los efectos comunes del uso de diazepam parenteral incluyen somnolencia, confusión, disartria, diplopía y coma. La sobredosis aguda de diazepam puede provocar un paro respiratorio y la muerte. La administración intramuscular se puede utilizar como premedicación antes de la anestesia general.⁶⁷

1.2.2.8. Ketamina: El principal mecanismo de acción de la ketamina, incluye su relación farmacológica con receptores ubicados en membranas neuronales del sistema nervioso central, conocidos como receptores NMDA. Dichos receptores, son complejos proteicos tetraméricos, integrados por dos subunidades NR1 y 2 subunidades NR2, que conjuntamente forman un canal iónico. La activación y apertura de este canal, admite la entrada de calcio y sodio a la neurona lo que facilita la salida de potasio al espacio extracelular.

El mecanismo de acción de la ketamina más conocido es el bloqueo no competitivo del receptor NMDA. Por consiguiente, la ketamina inhibe las funciones estimulantes del receptor NMDA en el sistema nervioso central (SNC), cambia una cadena de procesos fisiológicos que involucran el procesamiento de la memoria, el aprendizaje, el estado anímico, la apreciación del dolor, el progreso de la plasticidad neural, e incluso, el principio y mantenimiento de fenómenos de sensibilización central ligados a un daño o inflamación de tejidos periféricos, entre otros.⁶⁸

1.2.2.9. Anestesia local y/o regional: El principal efecto de los anestésicos locales (AL) es un bloqueo temporal y reversible del canal de sodio dependiente de voltaje y la transmisión de los impulsos nerviosos, a diferencia del bloqueo observado con algunos insecticidas y toxinas marinas. Poseen la capacidad de obtener su sitio de unión de forma directa mediante la bicapa de fosfolípidos (vía hidrófoba). La acción predomina sobre la vía hidrófila o hidrófoba según el grado de ionización del AL pH interno de la célula y según su liposolubilidad.

Ambas formas de AL (ionizada y no ionizada) están activas en el canal de sodio, la forma no ionizada se disocia rápidamente del receptor, mientras que la forma ionizada permanece unida durante mucho tiempo. Bloquean los canales de potasio y, en menor disposición, los canales de calcio. El SNP expresa sólo una pequeña cantidad de canales de potasio, a diferencia del SNC y el miocardio. Estos canales son iguales tanto si las fibras están mielinizadas o no.

Los AL inhiben los canales de potasio dependientes de voltaje. Esta acción demanda niveles de concentración 8-10 veces más altos que las requeridas para bloquear a los canales de sodio. Su bloqueo parece participar en los efectos arritmógenos de los AL. Los canales de calcio pueden bloquearse incluso a concentraciones más altas y favorecen los efectos inótrpos negativos de los AL.⁶⁹

1.2.2.10. Lidocaína: es un anestésico local tipo amida que funciona inhibiendo los canales de sodio dependientes de voltaje (CSDV) en tejidos neuronales que detiene la transmisión nerviosa. Traspasa la membrana neuronal y es transformada en su forma no ionizada por la intervención del pH, uniéndose al segmento S6 del dominio 4 de la subunidad,

dentro del canal de sodio. La afinidad a los CSDV varía con el estado conformacional del canal, es alta cuando el canal está abierto y baja cuando el canal está cerrado.^{46, 70}

El ingreso de una elevada cantidad de moléculas ionizadas de lidocaína al lugar de acción, amplía la capacidad de bloqueo. Al aplicarse vía intravenosa; los niveles de acetilcolina incrementan en el líquido ceforraquídeo, produce un bloqueo descendente, una inhibición de receptores de glicina y aumento de la liberación de opioides endógenos, lo que proporciona analgesia. En la médula espinal disminuyen los potenciales postsinápticos los cuales actúan sobre receptores NMDA y neurocininas, modifican la respuesta del dolor. El bloqueo NMDA inhibe la proteína cinasa C, disminuye la hiperalgesia y la tolerancia de opioides post operatoria.

A través de los receptores acoplados a la proteína G, interfiere en procesos inflamatorios como la degradación y sensibilización lisosomal de los neutrófilos, la producción de estirpes reactivas de oxígeno funciona sobre los fosfolípidos de membrana y formación mitocondrial, así como en la secreción de citocinas tanto en macrófagos como en células gliales.^{45,46,70}

Actúa en el mecanismo de migración y adherencia leucocitaria por medio del endotelio. Bloquea la liberación de interleucina (IL) 1, IL-1, factor de necrosis tumoral e IL-8 en polimorfonucleares. Reduce los niveles de IL-6 y de la enzima fosfolipasa A2, ambas involucradas en la separación de la barrera hematoencefálica, daño e inflamación cerebral. Inhibe la producción de tromboxano B2 y bloquea la agregación plaquetaria.⁷⁰

1.2.2.11. Agonistas alfa-2: la dexmedetomidina tiene propiedades analgésicas, ansiolíticas y sedativas sin el riesgo de depresión respiratoria. El mecanismo mediante el cual se produce la analgesia es por liberación espinal de óxido nítrico y acetilcolina, utilizado para disminuir el temblor. Ejerce su acción hipnótico-sedante a nivel del locus ceruleus mediante su unión a receptores $\alpha 2$ adrenérgicos de este grupo celular, que provoca una disminución dosis dependiente de la liberación de noradrenalina.⁷¹

Está relacionado con la transición del estado de vigilia al sueño. Por vía intratecal amplía los niveles de bloqueo motor y sensitivo con menor cantidad de fármacos, su mecanismo de

acción es por estimulación de los receptores en el locus ceruleus para producir sedación y en médula espinal para proporcionar analgesia; es capaz de disminuir las catecolaminas circulantes en un 90%. Por vía epidural, se une directamente a estos receptores, provocando que la anestesia se sitúe mejor y más rápido; al obtener también los receptores cerebrales se interpreta en sedación del paciente.^{47, 71}

La clonidina es un compuesto agonista α_2 adrenérgico de naturaleza imidazólica, selectivo, liposoluble y con un alto volumen de distribución. Su acción involucra el descenso del tono simpático, el aumento de la actividad parasimpática, la disminución de los requerimientos anestésicos-analgésicos generando sedación y reducción de la salivación, por lo que sus efectos secundarios son hipotensión, bradicardia, sequedad de boca. Puede administrarse por vía intravenosa, intramuscular, oral, transcutánea y dentro del espacio intratecal y peridural.

Al administrarse por vía peridural; la absorción ocurre rápidamente, detectándose a los 10 minutos concentraciones picos en sangre arterial y en sangre venosa de 30-45 minutos. La sedación depende de la dosificación, y no altera el patrón respiratorio como los opioides. El riesgo de hipotensión y bradicardia está latente, y se debe tener cuidado con la dosis que se administre, ya que los efectos adversos son dependientes de la dosis. Disminuye los requerimientos analgésicos por vía parenteral, y produce mínimos cambios en la tensión arterial (TA), FC y respiratoria (FR).⁷¹

1.2.2.12. Tramadol: analgésico con acción central y afinidad relativamente débil al receptor opiáceo en comparación con su poder antinociceptivo. Los estudios preclínicos mostraron que, a pesar de su acción opioide, produce poca depresión respiratoria, lo cual hace la diferencia ante otras drogas de acción central. Se han descrito dos mecanismos de acción analgésica (débil opioide y no opioide). La explicación para que haya un mecanismo analgésico dual en el tramadol, ha sido asociada con la relación sinérgica de sus enantiómeros.^{50, 72}

La inhibición de la respuesta de la neurona en el asta dorsal de la médula espinal a estímulos nocivos aferentes puede resultar de la activación de un sistema inhibitor del dolor. El bloqueo a través de esta vía descendente puede afectar la señal nociceptiva y derivarse en presuntos efectos antinociceptivos y analgésicos. Varios de los efectos inhibitorios son

manejados por proyecciones reticuloespinales que incluyen a los neurotransmisores monoaminos norepinefrina y serotonina. La actividad opioide puede ser consecuencia del metabolismo de la droga madre, que se transforma en metabolito activo por el citocromo P450. Logra estimular la liberación de serotonina e inhibe la reubicación de la norepinefrina.

Los efectos antinociceptivos por los antagonistas Alfa 2 adrenoreceptor indican que lleva a cabo una modulación monoaminérgica del dolor a través de la estimulación indirecta del Alfa 2 adrenoreceptores postsinápticos que inhibe el impulso cerebral. Existe la certeza de que el manejo terapéutico multimodal del dolor post operatorio, tiene ventajas superiores comparadas con el empleo de una sola droga, principalmente cuando poseen mecanismos y/o sitios distintos de acción.

En recientes investigaciones se ha corroborado la funcionalidad de este método con su empleo tanto preventivo como después de la cirugía, ya que disminuye significativamente el dolor post operatorio.⁷²

1.2.2.13. Glucocorticoide: Los corticoides han sido extensamente utilizados por su inmediata acción antiinflamatoria, debido a que producen vasodilatación capilar y migración de leucocitos, junto con la formación y depósito de fibrina en el sitio afectado. Por otra parte, impiden la formación del óxido nítrico del bloqueo de la óxido-nítrico sintetasa. Inhiben la bradicinina y sus efectos inflamatorios, además estabiliza la membrana de los lisosomas minimizando su acción fagocítica.

Todo esto ha hecho de los corticoides un instrumento terapéutico fundamental para el tratamiento de la inflamación y de aquellas enfermedades que dañan al sistema inmunológico e incluso todo este mecanismo antiinflamatorio que interfiere en la expresión de determinados genes ha concedido el uso de los corticoides como un agente antineoplásico. Otro elemento implicado es el efecto de los corticoides sobre la liberación de serotonina, reduciendo sus niveles en el plasma.⁷³

En el paciente con dolor agudo o crónico se usan concomitante con anestésicos locales, tanto en bloqueos periféricos como en bloqueos del eje simpático, axial o neuroaxiales. Los corticoides utilizados en el tratamiento del dolor son provenientes de la prednisolona y según la presencia o ausencia de compuestos moleculares sólidos, se catalogan como particulados y no particulados.

Los particulados (corticoides de depósito) liberan el principio activo lentamente a lo largo de días a meses; se cree que su acción está relacionada con la posible obstrucción de los vasos sanguíneos por agregados de partículas, asociada de forma directa al diámetro del vaso y a su tamaño. Su vía de administración aprobada por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, es intraarticular/intrasinovial e intramuscular/intravenosa; sin embargo, su administración en sistema nervioso central y periférico se ha generalizado, formando parte de la terapia analgésica en pacientes con dolor crónico.⁷⁴

1.2.2.14. Opioide: La farmacodinamia depende del receptor opiáceo (RO) al que se acopla, la afinidad que presente por este, y si se refiere a un agonista o un antagonista. Cada grupo de RO produce un conjunto de respuestas neurológicas distintas. Cada opiáceo tiene una combinación de afinidades por los Ros única, lo que produce respuestas más prominentes y eleva dicha afinidad. La riqueza combinada que nace de esta variedad admite que cada opioide obtenga un perfil de efectos únicos y por consiguiente, distintos usos clínicos.⁷⁵

Los mecanismos celulares de este efecto analgésico ya han sido descritos anteriormente. La analgesia producida por los opioides es constante, intensa y dependiente de la dosis. Se comprueba en los dolores por exceso de nocicepción y en los dolores neuropáticos. La acción es independiente de la existencia de inflamación y se pronuncia a través del aumento del umbral nociceptivo, cualquiera que sea la estimulación. Los opioides se clasifican, según su máximo efecto analgésico, en agonistas puros con efecto elevado y agonistas parciales con efecto máximo más atenuado.⁷⁶

1.3 Usos de la analgesia multimodal

La analgesia multimodal ha sido utilizada para diversos fines que involucren el dolor por lo que a continuación se mencionan las aplicaciones más frecuentes de este:

1.3.1. Dolor post operatorio: La recuperación mejorada después de la cirugía (ERAS) son vías de atención perioperatoria multimodales que logran una recuperación rápida después de las intervenciones quirúrgicas al respaldar la función del órgano preoperatorio y atenuar la respuesta al estrés causada por el trauma quirúrgico, lo que permite a los pacientes volver a sus actividades normales como tan pronto como sea posible. El uso de más de una modalidad analgésica se ha vuelto una necesidad para el control eficaz del dolor postoperatorio.¹²

La analgesia multimodal (AM) permite una mejor analgesia con menos efectos secundarios y una recuperación posoperatoria más rápida, lo que puede estar relacionado con mejores resultados y desenlaces.¹² Uno de los componentes más importantes de ERAS es la analgesia ahorradora de opioides multimodal. Esto es posible porque se pueden emplear varios regímenes y técnicas analgésicas para apuntar a múltiples vías de dolor centrales y periféricas y actuar de forma sinérgica para mejorar el efecto analgésico y reducir las dosis de cualquier agente analgésico individual.⁷⁷

Los protocolos ERAS utilizan un régimen analgésico multimodal estandarizado que incluye técnicas anestésicas regionales y no opioides para minimizar el uso de opioides perioperatorios y disminuir sus efectos adversos con el objetivo de acelerar la recuperación del paciente después de la cirugía.⁷⁷ El objetivo de la analgesia equilibrada es lograr un manejo de AM que pueda proporcionar a cada paciente una analgesia optimizada y suficiente mientras se minimizan los efectos secundarios de los fármacos o procedimientos mediante el uso de varios fármacos y la técnica de bloqueo más adecuada.

Se han desarrollado pautas clínicas sobre estrategias de AM y programas de educación adecuados para técnicas de bloqueo para diferentes tipos de cirugías, no solo para prevenir un

control inadecuado del dolor, sino también para limitar los efectos adversos relacionados con el fármaco.⁷⁸

1.3.2. Dolor en el paciente quemado: En el paciente quemado, el tratamiento agudo del dolor se complica por la exacerbación repetida del tratamiento de las quemaduras, que incluyen desbridamiento, injertos de piel y cambios de apósitos. El manejo a largo plazo se complica por la variabilidad del paciente en la presentación del dolor, la eficacia de la medicación y el potencial de agravamiento continuo depende de la salud y el mantenimiento del injerto. El mecanismo del dolor por quemadura es multifactorial: el daño tisular, vasculatura y nervios puede provocar dolor nociceptivo y neuropático.⁷⁹

En el año 2014 investigadores efectuaron una evaluación de las guías de recomendación existentes para el manejo del dolor en pacientes quemados; en el estudio, únicamente cuatro guías fueron incluidas y de acuerdo a este estudio, las de Nueva Zelanda y Estados Unidos resultaron valoradas como altamente recomendables. Éstas concuerdan en las recomendaciones de la analgesia multimodal para el tratamiento del dolor moderado a severo, especialmente para el dolor postoperatorio, cuya base primordial son los opioides asociados a analgésicos no opioides y adyuvantes analgésicos.

La analgesia multimodal es la técnica recomendada en la actualidad para el tratamiento del dolor por quemaduras; no obstante, se requiere de investigaciones más amplias, especialmente en lo que respecta a los adyuvantes analgésicos en los pacientes quemados. Probablemente el estado de inflamación constante e intensa que caracteriza a estos pacientes, que conlleva una reorganización genómica masiva del transcriptoma leucocitario, contribuya a la excepcional cualidad del dolor en estos pacientes. La base del éxito del manejo analgésico podría residir en la búsqueda de antiinflamatorios reguladores específicos para estos pacientes.⁸⁰

1.3.3. Dolor en el paciente de cuidados intensivos: Una armonía idónea entre la medicación crónica del paciente y la proporcionada en cuidados intensivos es imprescindible para evadir el avance de cuadros de sedación difícil asociados con la retirada abrupta de fármacos como antipsicóticos, benzodiacepinas, antidepresivos y opioides, entre otros. El uso

de la analgesia multimodal incorpora ketamina, dexmedetomidina, gabapentinoides, entre otros, contribuye a optimizar el control del dolor y a reducir la dosis total de opioides.⁸¹

Una estrategia adecuada para el control del dolor debe basarse en un enfoque multimodal. Este concepto nace con la idea de brindar un adecuado control del dolor mediante el efecto sinérgico y aditivo de diferentes tipos de analgésicos a dosis bajas y diferentes vías (intravenosa, enteral, epidural, bloqueos locales, etc.), con la resultante reducción de sus efectos secundarios, todo ello sumado a medidas no farmacológicas. El tratamiento debe realizarse con una combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción que incluyan analgésicos opiáceos, analgésicos no opiáceos y de ser necesario, anestesia regional.

El tratamiento farmacológico analgésico preventivo se recomienda para las intervenciones que puedan propiciar a la aparición o exacerbación del dolor como en el caso de la curación de heridas, la necesidad de maniobras quirúrgicas, colocación de dispositivos invasivos, remoción de catéteres o drenajes, punciones arteriales o la movilización del paciente para la higiene. Las ventajas potenciales de este enfoque abarcan una analgesia más efectiva, dosis más bajas de opioides y un menor riesgo de los efectos secundarios relacionados con su uso.⁸²

1.3.4. Dolor neuropático: El dolor neuropático (DN) es un dolor complejo y difícil. Los objetivos que se pretenden en el tratamiento sintomático son la reducción del dolor y una mejora funcional y de la calidad de vida. El tratamiento es multimodal y pueden proponerse medidas no farmacológicas y farmacológicas de acuerdo con la edad, la comorbilidad, otros tratamientos y las patologías presentes. El dolor nociceptivo es asociado frecuentemente con el neuropático y debe ser tratado, complementando los fármacos de manera conveniente.

La intervención farmacológica es el pilar principal del tratamiento. Las técnicas intervencionistas tienen su oportunidad en el último escalón terapéutico y consisten en bloqueos, infiltraciones, radiofrecuencia y técnicas de neuromodulación como estimulación medular o infusión espinal. Los candidatos han de ser convenientemente seleccionados y se debe garantizar una adecuada coordinación y continuidad de los cuidados. En el tratamiento farmacológico del DN se utilizan antidepresivos, anticonvulsivantes, opioides y tratamientos

tópicos. Sin embargo, existen otros fármacos que no tienen indicación aprobada en DN, pero han demostrado eficacia en algunos ensayos clínicos.⁸³

1.3.5. Dolor en el paciente oncológico: El dolor por cáncer afecta todos los aspectos del bienestar de los pacientes y aunque se ha mejorado el tratamiento, a menudo no es adecuadamente tratado; a pesar de ser un gran temor y preocupación para muchos pacientes. La mayoría de esta población (85-90%) puede tratarse eficazmente con analgésicos siguiendo las directrices del Organización Mundial de la Salud (OMS). Desafortunadamente, entre el 10% y el 15% de los pacientes sufre de dolor por cáncer severo y refractario y requiere más modalidades de manejo del dolor.

Las combinaciones de diferentes analgésicos que actúan en varios puntos de la vía neuroquímica dan como resultado una analgesia aditiva. Este efecto sinérgico permite una reducción de la dosis individual del fármaco y, por lo tanto, reduce la incidencia de efectos adversos relacionados con la medicación. Desafortunadamente, la analgesia intratecal multimodal para el dolor por cáncer intratable no es una práctica común, pero es una opción para el tratamiento de este.⁸⁴

En 1986, la OMS publicó un modelo revolucionario sobre el uso de analgésicos en el tratamiento del dolor, denominado escalera analgésica de la OMS, actualizado posteriormente una década más tarde. Este enfoque simple se desarrolló inicialmente para el alivio del dolor por cáncer con una tasa de sucesión del 80% al 90%, y luego se extendió a la mayoría de las condiciones de dolor.

El concepto se desarrolló en un enfoque de tres pasos de uso secuencial, desde ningún tratamiento hasta opioides fuertes, que se administran preferentemente por vía oral, a intervalos regulares y sin una dosis prefijada. El enfoque farmacológico, está basado en la intensidad del dolor informada por el paciente. Con base en este punto de vista, se modificó tentativamente la escalera analgésica original de la OMS en un nuevo modelo analgésico representado como una plataforma.

En este modelo, el manejo del dolor siguió una perspectiva tridimensional que incluye diferentes dominios que, de manera multimodal, se pueden agregar a los analgésicos clásicos, en función de la condición de dolor.⁸⁵ El dolor está presente en la mayor parte de los pacientes diagnosticados con cáncer, exacerbándose según el compromiso y el tipo de neoplasia.

Este tipo de dolor tratado inadecuadamente es un problema de salud pública, por lo que es imprescindible una evaluación exhaustiva que garantice un manejo oportuno y apropiado desde el momento del diagnóstico, con seguimiento a intervalos regulares, con el fin de identificar el mejor equilibrio entre la seguridad y eficacia de las intervenciones, y lograr el objetivo principal de potenciar la funcionalidad y con ello, mejorar la calidad de vida del paciente.

Por lo tanto, el tratamiento del dolor oncológico requiere un enfoque multidisciplinario, que incluya medidas destinadas a intervenir en las dimensiones físicas, psicosociales y espirituales de los pacientes.⁸⁶

1.4 Tipos de analgesia multimodal

1.4.1. Analgesia multimodal preventiva: este tipo de analgesia consiste en la aplicación de analgésicos previo a la aparición del estímulo nocivo, con el fin de impedir la sensibilización del sistema nervioso y el dolor secundario consecuente. Existe desconcierto en cuanto al término analgesia preventiva, en el 2011 algunos investigadores diferenciaron el término “Preemptive analgesia” en el cual se administra analgesia, previo al estímulo nocivo de la incisión quirúrgica sin tomar en cuenta la incitación nociceptiva que persiste durante la etapa operatoria y postoperatoria.

El término “Preventive analgesia” hace alusión a la aplicación de analgésico, que incluye la totalidad del tiempo en el cual pueden existir estímulos nocivos capaces de generar sensibilización periférica o central y actúa en dos fases: la fase primaria durante el estímulo nocivo de la injuria, y una fase secundaria en la que el estímulo nocivo está asociado a la liberación de sustancias químicas y agentes proinflamatorios del tejido dañado.⁸⁷

1.4.2. Analgesia multimodal postoperatoria: El tratamiento moderno del dolor postoperatorio consiste en reducir el sufrimiento, fomentar la recuperación y rehabilitación por medio de la supresión de reflejos de mala adaptación e integración del paciente a sus dinámicas cotidianas de forma efectiva. La selección del método para el alivio del dolor postoperatorio debe ser balanceado, pueden combinar distintos fármacos y vías de administración, cuando dichos elementos se complementan es posible utilizar dosis bajas y así disminuir daños colaterales; este es el principio fundamental de la técnica de analgesia multimodal.

El manejo terapéutico multimodal del dolor postoperatorio tiene ventajas superiores en comparación al empleo de una sola droga, especialmente cuando poseen mecanismos y/o sitios diferentes de acción. La reducción de la nocicepción a niveles periféricos y centrales puede alcanzarse a través de la técnica de analgesia multimodal. Una modalidad analgésica o una anestesia regional son excepcionalmente indicadas para producir el efecto deseado ya que minimizar la intensidad de los impulsos aferentes que llegan a la médula espinal con infiltración local o instilación de anestésicos locales en la periferia de la incisión quirúrgica.⁸⁸

1.4.3. Bloqueos regionales: Múltiples revisiones evidencian el beneficio elemental de las técnicas de anestesia regional al incorporarse a la anestesia multimodal debido al avance de tecnología y al nuevo desarrollo de técnicas que mejoran significativamente la eficacia y seguridad en el perioperatorio. Se ha estandarizado como una opción que reduce las exigencias de opiáceos y como elección en la anestesia general. Vale la pena considerar esta técnica como complemento o parte de una estrategia anestésica multimodal que va de la mano con el uso juicioso de opioides, pilares en la anestesia y el tratamiento del dolor agudo.⁸⁹

Los bloqueos continuos de nervio periférico (BCNP), mediante la instalación de un catéter colindante a un nervio, plexo o a nivel interfascial, amplían la persistencia del bloqueo a través de la aplicación continua o interrumpida de anestésicos locales (AL). Esto es especialmente útil cuando se estima que el dolor post operatorio moderado a intenso se prolongara por más de 24 horas. Beneficios adicionales incluyen: disminución de requerimientos de opioides y sus respectivos efectos adversos, disminución de las alteraciones del sueño, mayor satisfacción usuaria y menor tiempo para el alta hospitalaria.⁹⁰

1.4.4. Epidurales: El mecanismo mediante el cual las inyecciones epidurales ejercen su efecto analgésico es colocando los fármacos (generalmente corticoides y/o anestésicos locales) en el área presuntamente inflamada. Los glucocorticoides entre varias funciones más, actúan inhibiendo la enzima fosfolipasa A2, reduciendo la conducción en fibras C amielínicas y eliminando descargas ectópicas en fibras nerviosas dañadas. Los anestésicos locales actúan principalmente bloqueando los canales de Na e inhibiendo el receptor NMDA, implicado en fenómenos de sensibilización central.⁹¹

La analgesia epidural además de brindar una excelente calidad analgésica, previene complicaciones y disminuye la morbilidad postoperatoria. Todas estas técnicas se incorporan al concepto de rehabilitación postoperatoria precoz y sus objetivos son disminuir los efectos adversos ligados al manejo terapéutico y facilitar la recuperación eficaz del paciente. El control adecuado del dolor postoperatorio no sólo incrementa la calidad asistencial intrahospitalaria, sino que es un factor importante a considerar en el desarrollo del dolor crónico postquirúrgico, la incidencia es significativa y perjudica la calidad de vida de los pacientes.

La analgesia epidural con anestésico local (con o sin opioide) o analgesia espinal (con opioide) se asocia con disminución de la intensidad del dolor o disminución de dosis de rescates con analgésicos, comparados con administración sistémica de opioides.⁹²

1.4.5. Analgesia controlada por el paciente (PCA): en 1965 se propuso este tipo de analgesia; con la aparición de los primeros modelos en Estados Unidos, Canadá y Reino Unido. Ubica el manejo conductual y de decisión en el paciente, permite reaccionar a la variabilidad extrema inter e intraindividual del dolor, así como a las necesidades analgésicas. Da lugar a la analgesia en tiempo real, exento a la disposición del personal de salud y del control potencial de la prescripción analgésica, de esta forma amplía la autonomía de los pacientes.⁹³

La PCA consiste detalladamente en un dispositivo informatizado de aplicación cuyo concepto se fundamenta en un sistema de retrocontrol de bucle cerrado. La aplicación práctica se basó durante mucho tiempo en la analgesia intravenosa postoperatoria con morfínicos; después se han desarrollado ampliamente otras vías, subcutánea o locorregionales, centrales y

periféricas. En cuanto identifica o prevé dolor, el paciente solicita la administración de un bolo analgésico sosteniendo fuertemente el pulsador que acciona la bomba de PCA.

La PCA por vía intravenosa se trata de la vía de referencia para la analgesia postoperatoria, ya que no se ve entorpecida por problemas de cinética de reabsorción y garantiza una biodisponibilidad óptima del fármaco utilizado, evita cualquier hiato excesivo entre la aparición del dolor y su tratamiento. El plazo de instauración, la intensidad y duración son bastante variables y poco previsibles. Permite al paciente obtener una sedación casi inmediata de su dolor y paliar los problemas de biodisponibilidad de los productos administrados; se minimizan los riesgos de efectos colaterales deletéreos.⁹³

1.4.6. Infiltraciones: Al ser menos invasivas y fáciles de realizar, las técnicas de infiltración han recibido una atención cada vez mayor. Utilizadas solas o como parte de regímenes multimodales, estas técnicas han demostrado ser eficaces y seguras (con menos efectos secundarios relacionados con los opioides) para el tratamiento del dolor postoperatorio. La analgesia de infiltración local (LIA) ha logrado una aceptación más generalizada como un importante desarrollo reciente en la cirugía de reemplazo de articulaciones de las extremidades inferiores.

La técnica LIA beneficia el alivio del dolor posoperatorio de forma segura en comparación con los métodos tradicionales como la analgesia epidural (EA). Se demostró que el uso intraperitoneal de anestésicos locales durante la cirugía reduce el dolor posoperatorio, el uso de opioides y también la necesidad de analgesia de rescate.⁹⁴

Las técnicas de infiltración varían de un procedimiento a otro, y requieren conocimientos de anatomía y el origen del dolor del procedimiento quirúrgico. El mejor enfoque para la infiltración del sitio quirúrgico incluye una infiltración meticulosa, sistemática y extensa de anestésico local en el sitio quirúrgico en varios planos tisulares bajo visualización directa antes del cierre de la herida quirúrgica. También se ha demostrado que la infiltración del sitio quirúrgico mejora la analgesia y reduce las necesidades de opioides en cirugías mínimamente invasivas, como la cirugía laparoscópica.⁹⁵

1.4.7. Infusiones endovenosas continuas: La búsqueda de alternativas o complementos seguros y efectivos continúa, y ha habido un reciente resurgimiento del interés en el uso de infusiones intravenosas de lidocaína. Estudios recientes establecen los beneficios de la infusión de lidocaína posoperatoria, en particular después de una cirugía gastrointestinal mayor, como un componente de la analgesia multimodal. Los beneficios incluyen la analgesia, la mejora en la función intestinal postoperatoria y una sensación de euforia.⁹⁶

En la época actual, existen distintas publicaciones en las cuales se busca comparar la seguridad y efectividad de dichas dosis de lidocaína en perfusión continua, algunas otras publicaciones buscan el tipo de cirugía idónea para este tipo de perfusión. Un estudio realizado en el 2008 demostró que la perfusión continua de la misma disminuyó los requerimientos de opioides tanto en el transoperatorio como en la unidad de cuidados postanestésicos.

La lidocaína intravenosa, como anestésico local potente con propiedades antiinflamatorias y analgésicas, ha evidenciado ser también un complemento eficaz que disminuye el consumo de opiáceos intra y posoperatorio que facilita el manejo del dolor en adultos. En varios estudios efectuados en Norte América y Europa, se notifica una tasa de éxito bastante elevada con el uso de analgesia multimodal y anestesia libre de opioides, siendo la piedra angular el uso de lidocaína en infusión, acompañado de otros medicamentos como es la Ketamina, Dexmedetomidina, Magnesio, entre otros.⁹⁷

1.5 La relevancia de la analgesia multimodal en el manejo del dolor postoperatorio en el paciente adulto y adulto mayor

El tratamiento analgésico multimodal es un reto, particularmente en las cirugías en las que los tejidos presentan un daño extenso, como las cirugías ortopédicas abiertas. El incremento de la dosis de opioides ha sido a menudo la solución, con el riesgo de provocar un aumento de los efectos adversos y la dependencia.⁹⁸ Dada las limitaciones del uso de opioides como opción de tratamiento aislada para la analgesia postoperatoria, se introdujo en 1988 el término de manejo analgésico multimodal como una estrategia para el control del dolor postoperatorio.

La estrategia está centrada en los diferentes pasos de las vías del dolor, el cual reduce el uso de opioides para el dolor postoperatorio. El manejo analgésico multimodal abarca el uso de la crioterapia, agentes farmacológicos como el paracetamol, los AINEs, analgésicos sintéticos de acción central y los anticonvulsivos, así como también bloqueos anestésicos. Asimismo, el manejo analgésico multimodal se asocia con un mejor control del dolor, mayor rapidez en la recuperación de la funcionalidad del miembro intervenido y un menor tiempo de hospitalización.⁹⁹

Además de brindar un alivio del dolor dinámico y reducir las respuestas al estrés quirúrgico, un requisito previo para la mejora del resultado quirúrgico y reducir la debilidad y la convalecencia postoperatoria, es la aplicación de un tratamiento de rehabilitación multimodal y multidisciplinario. Esto conlleva modificaciones en la práctica anestésica actual, con especial énfasis en la optimización preoperatoria, la selección de pacientes, la mejora de la monitorización perioperatoria, fluidoterapia más sensible, reanimación temprana, mantenimiento de la normotermia, y prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios.

Asimismo, la respuesta al estrés quirúrgico (y su relación con la disfunción de los órganos) puede ser reducida mediante las técnicas quirúrgicas modernas, como la cirugía mínimamente invasiva, y la cirugía microscópica que disminuyen el traumatismo, la manipulación tisular, y el sangrado. Además, con los cambios necesarios en los programas de rehabilitación rápida modifica los cuidados postoperatorios tradicionales (reduce las sondas, catéteres, drenajes y limitaciones), previene la hipoxemia postoperatoria, inicia la alimentación oral precoz (evitando el ayuno prolongado y la fatiga), mejora el sueño, y permite anticipar la movilización.¹⁰⁰

La tendencia actual señala la utilización de diversas técnicas que permitan un enfoque multimodal de la analgesia postoperatoria. La inclusión de anestésicos locales de acción corta e intermedia reduce el consumo de opioides resultando en una reducción de náuseas y vómitos posoperatorios, permitiendo la motilidad intestinal temprana, reservando estos fármacos en caso de que se requiera analgesia de rescate.

El uso de catéter peridural por al menos 48 horas permite una mejora importante de la mecánica ventilatoria al disminuir la restricción por dolor. Así mismo le permite al paciente movilizarse fuera de cama durante las primeras horas posquirúrgicas, reduce la incidencia de íleo, permite su egreso temprano e impacta directamente en la duración de la estancia hospitalaria y, por ende, en los costos.¹⁰¹

El adecuado manejo del dolor post operatorio cobra gran importancia, prueba de ello son los distintos consensos creados tanto para externar recomendaciones en el tratamiento del mismo, tal como se muestra en las Guías de Manejo del Dolor Postoperatorio publicadas por The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, The American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, y The American Pain Society, en las que existen pautas importantes acerca del uso de la analgesia multimodal y del uso de AINEs y paracetamol como parte de la misma.¹⁰²

El amplio conocimiento alcanzado de las estrategias analgésicas, especialmente de la multimodal y la evidencia clínica revelan que es mejor, pero el tratamiento idóneo del dolor agudo postoperatorio depende de muchos elementos, uno de ellos es la escala utilizada para medirlo, siendo ésta unidimensional o multidimensional que presentan como limitante la expresión del dolor, ya que es subjetiva y depende del paciente.

Los artículos publicados, como las revisiones, corroboran los estudios clásicos independientemente del nivel científico o grado de recomendación de cada uno; ya sea para cirugía abierta o laparoscópica, o para cualquier procedimiento quirúrgico, sea ginecológico o no, que la mejor modalidad analgésica es la multimodal, la cual es superior al resto.¹⁹

Tras describir los principales conceptos de la analgesia multimodal, los elementos que la conforman y los diversos tipos de aplicaciones en la práctica médica; cabe mencionar la importancia que este representa en los pacientes ante el manejo de dolor, sobre todo el postoperatorio, por lo cual en el siguiente capítulo se abarcará el tema de elegibilidad de los pacientes como candidatos idóneos ante el uso de este.

CAPÍTULO 2. ELEGIBILIDAD DEL PACIENTE PARA LA APLICACIÓN DE ANALGESIA MULTIMODAL

SUMARIO

- Características del paciente adulto y adulto mayor para optar por la aplicación de analgesia multimodal
- Casos especiales en los que la analgesia multimodal no es una opción

Los efectos adversos producidos por los opioides han suscitado el uso de otros fármacos, lo cual pretende mantener una anestesia equilibrada; esto con el fin de reducir o eliminar el uso de los mismos, mediante el apoyo de medicamentos para la relajación muscular. La analgesia multimodal conserva la perfusión tisular apropiada y simpática, estabilidad hemodinámica y reduce el uso de opiáceos. El manejo terapéutico del dolor perioperatorio agudo con analgesia multimodal brinda al paciente varios beneficios, así como al equipo médico, debido a que se emplean fármacos sistémicos y anestésicos locales.¹⁰³

Es por esta razón que se deben considerar las características en los pacientes adultos y adultos mayores y la importancia de estos para la aplicación de la analgesia multimodal como medio de bienestar ante los procedimientos quirúrgicos a los que se ven sometidos debido a su condición médica; por lo que a continuación se presenta los mismos a lo largo del capítulo.

2.1 Características del paciente adulto y adulto mayor para optar por la aplicación de analgesia multimodal

El régimen analgésico comienza con la primera evaluación del paciente; pero la valoración de las comorbilidades de cada paciente es indispensable para tener el efecto adecuado, al emplear analgésicos opioides con el objetivo de disminuir efectos como la depresión respiratoria, letargo, estreñimiento, náuseas, vómitos y tener constante dolor postoperatorio.¹⁰³ Los cambios en la fisiología y la anatomía causados por el envejecimiento, la

presencia de comorbilidades crónicas y la progresión de estados de enfermedad repercuten negativamente en la respuesta de los pacientes geriátricos (Pg) a las agresiones y al estrés quirúrgico.¹⁰⁴

Los Pg corren un riesgo mayor de complicación, mortalidad, estadía prolongada y porcentaje de reingreso en comparación con pacientes más jóvenes sometidos a los mismos procedimientos. Los programas de rehabilitación multimodal (PRM), recuperación mejorada tras la cirugía (ERAS) o fast-track son una perspectiva multimodal y multidisciplinaria basada en los mejores fundamentos, planteados para disminuir el estrés quirúrgico intraoperatorio, aminorar la variabilidad en la atención, mejorar la recuperación del paciente postquirúrgico, reducir la morbilidad y la estadía hospitalaria.

La filosofía del programa es cubrir todos los tiempos, desde el diagnóstico hasta el alta del paciente, no solo el periodo postquirúrgico. Estos objetivos precisan de la participación activa del paciente.¹⁰⁴ La Sociedad Americana del Dolor (APS), con el apoyo de la Sociedad americana de Anestesiología (ASA), ha desarrollado una guía sobre el manejo del dolor postoperatorio basada en evidencia, eficaz, y segura en áreas que incluyen educación preoperatoria, manejo del dolor perioperatorio, el empleo de terapias farmacológicas y no farmacológicas, política de procedimientos, y el traslado externo del paciente.¹⁰⁵

Existen programas individualizados de educación y apoyo para pacientes con necesidades más intensivas (comorbilidades médicas o psicológicas y/o factores sociales); quienes son intervenidos quirúrgicamente, se asocian con efectos beneficiosos, incluyen la disminución en el consumo de opioides durante el postoperatorio, mínimo grado de ansiedad preoperatoria y menor necesidad de sedantes. Los profesionales de la salud deben efectuar de manera completa la historia clínica y el examen físico para desarrollar un plan individualizado de manejo del dolor mediante un enfoque y toma de decisiones dividido.

El plan del manejo del dolor debería estar razonado en función de la evidencia efectiva de las intervenciones quirúrgicas específicas o sitios quirúrgicos en discusión, rectificado por factores únicos del paciente, comprende situaciones previas tanto cirugía y abordaje postoperatorio, intolerancia y anafilaxias a la medicación, nivel cognitivo, comorbilidades,

preferencias y objetivos del tratamiento. No se debe restringir el tratamiento adecuado del dolor a los pacientes con actividad en la adicción a opioides a causa de temores en empeorar la adicción o precipitar una recaída.¹⁰⁵

Además del requerimiento ético para abordar el dolor postoperatorio, un tratamiento del dolor deficiente puede desencadenar una recaída en el paciente. El tratamiento satisfactorio de esos individuos puede incluir modelos para prevenir la recaída, requerir la participación de un especialista capacitado en la evaluación y manejo de desórdenes de dependencia química y adicción. Puede ser necesario un enfoque interdisciplinario que utilice intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para conseguir resultados postoperatorios satisfactorios y debería considerarse como parte del plan de manejo perioperatorio en aquéllos pacientes.¹⁰⁵

Un estudio realizado en Brasil analizó la relación entre el estado emocional preoperatorio y la intensidad del dolor postoperatorio para poder establecer predictores de ese dolor. El estudio identificó a la ansiedad preoperatoria como un factor predisponente en cuanto a la aparición del dolor postoperatorio agudo, mientras que la depresión no, por lo tanto, no se considera un factor desencadenante del mismo. Resultados similares respecto a la ansiedad se han descrito anteriormente en España con pacientes adultos intervenidos en cirugías de traumatología y ortopedia.

Como último punto a considerar se debe consultar a los pacientes para conocer el grado de satisfacción de estos y corregir los errores que se presenten, pero no solamente en el postoperatorio, sino también en el preoperatorio, debido a que el estado del paciente puede influir notablemente en el resultado de la cirugía.¹⁰⁶

2.2 Casos especiales en los que la analgesia multimodal no es una opción

La analgesia, amnesia y control de las respuestas autónomas transoperatorias, seguidas de una emergencia, son objetos primarios para el manejo anestésico quirúrgico. La anestesia multimodal, mediante múltiples agentes sinérgicos pueden alcanzar dichos objetivos mientras disminuyen los efectos adversos resultantes de altas dosis de un solo agente. Los opioides son

fármacos primordiales para alcanzar una anestesia equilibrada, sin embargo, hay situaciones clínicas en las cuales su uso es relativamente contraindicado, como la intolerancia a estos y anafilaxia.¹⁰⁷

El dolor controlado de forma inadecuada puede provocar agitación, taquicardia, hipertensión y mayor riesgo de complicaciones pulmonares. Los AINEs inhiben la síntesis de prostaglandinas, que son importantes para la autorregulación del flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular, por lo tanto, estos medicamentos están contraindicados en tales situaciones clínicas.¹⁰⁷

Por la seguridad del paciente, los opioides se deben administrar como una parte de la analgesia multimodal. Debido al gran número de efectos adversos, inicialmente su uso en CMA fue motivo de controversia, actualmente en los procedimientos más dolorosos, como una laparoscopia, su uso está justificado en el periodo intraoperatorio para la prevención del dolor. Sus efectos adversos más frecuentes: náuseas, vómitos y sedación, son comunes y pueden retrasar la recuperación y posponer el alta. La selección de opiáceos puede afectar a los resultados de los pacientes.¹⁰⁸

No existe evidencia suficiente que indique algún factor contraproducente para aplicar la analgesia multimodal en los pacientes adultos y adultos mayores, más que los efectos adversos que los medicamentos comprendidos en esta terapéutica pudiesen causar, o que los pacientes mencionados presenten alergias a los mismos. La importancia de la evaluación preoperatoria; la cual no debe abstenerse únicamente a la prevención de eventos cardiovasculares, dado que existen varias patologías que pueden convertirse en complicaciones durante el periodo transoperatorio. Los estudios de rutina y laboratorio deben ser orientados.

Se debe realizar la historia clínica general e insistir en la evaluación funcional, periodo de ayuno (en pacientes hospitalizados), antecedentes médicos y listado completo de fármacos con su respectiva posología, antecedentes quirúrgicos y sus complicaciones, anafilaxia, así como un extenso cuestionario por aparatos y sistemas en busca de factores de riesgo cardiovascular, pulmonar y la información suficiente para calcular las escalas de riesgo.

Además, a toda mujer en edad reproductiva se le debe preguntar si está embarazada o existe la posibilidad de embarazo.¹⁰⁹

La longevidad de la población ha generado la necesidad de adaptar la evaluación preoperatoria en el grupo de adultos mayores, ya que además de las alteraciones fisiológicas consecuentes al envejecimiento, se añade la elevada comorbilidad y la presencia de síndromes geriátricos que deben ser considerados para la valoración del riesgo quirúrgico, con el fin de minimizar complicaciones postoperatorias y favorecer la reincorporación en su entorno social en el menor tiempo posible y con un alto grado de independencia.¹¹⁰

La deducción de complicaciones quirúrgicas es el resultado del trabajo multidisciplinario hospitalario en el cual el médico internista desempeña un papel elemental al proponer recomendaciones de acuerdo a la medicina fundamentada.¹⁰⁹ En la anamnesis se deben establecer todos los síndromes geriátricos y comorbilidades capaces de afectar el periodo perioperatorio. Deben solicitarse los análisis de laboratorio y de rutina indispensables para medir la gravedad de enfermedades conocidas o determinar un nivel basal prequirúrgico. El padecimiento cardiovascular es la comorbilidad de mayor presentación por lo cual es esencial su adecuada cuantificación.

Una consideración importante es el riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda por lo que se debe hacer énfasis en las medidas preventivas para evitar dicha complicación. Un factor vinculado a la enfermedad cardiovascular es el uso de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes orales cuya administración no debe retardar los procedimientos quirúrgicos; se debe determinar el estado basal de la funcionalidad para el inicio de rehabilitación temprana, la evaluación neuropsicológica, así como evaluar y limitar la polimedicación.¹¹⁰

La importancia de tomar en cuenta estos aspectos, con la finalidad de obtener un resultado adecuado ante la aplicación de la analgesia multimodal en la población mencionada; es de suma relevancia, tal como conocer el dolor y sus aspectos principales; especialmente a nivel postoperatorio, y con ello consolidar la compresión y el objetivo de esta revisión de literatura, el cual se menciona a continuación.

CAPÍTULO 3. DOLOR POSTOPERATORIO

SUMARIO

- Definición de dolor
- Fisiología del dolor
- Clasificación del dolor
- Escalas para la evaluación del dolor
- Dolor postoperatorio, definición y fisiopatología

Definir el dolor no es una tarea fácil, no se limita a una percepción meramente nociceptiva; se trata de un proceso subjetivo en el que influyen las condiciones sociales, culturales y particulares del individuo y que lleva ligado un enorme componente emocional. Todos los órganos y estructuras son susceptibles de sufrir un proceso doloroso, pero a pesar de tratarse de un proceso localizado, será causalmente multifactorial. El curso temporal del dolor agudo se explica mediante el proceso natural de reparación y cicatrización de la lesión causal.

Es importante remarcar que, durante el transcurso de dichos acontecimientos fisiopatológicos, se pueden producir cambios neuronales que conlleven a la cronificación del mismo, es por esto que resulta de vital importancia proporcionar un tratamiento adecuado para interrumpir el proceso de perpetuación del dolor y frenar el desarrollo del dolor crónico. El dolor agudo suele ser de tipo nociceptivo y con frecuencia produce una alteración de los índices autonómicos, verbales o conductuales, sin demasiada afectación/componente vegetativo asociado. La mayoría de los tratamientos se centran en la recuperación del daño tisular.¹¹¹

En el siguiente capítulo se aborda el tema del dolor; su clasificación y sobre todo se tratará el dolor postoperatorio siendo este el de mayor interés en la investigación.

3.1. Definición del dolor

En el 2016 la revista Pain presentó la nueva definición de dolor autorizada por la Asociación Internacional Para El Estudio Del Dolor (IASP): “El dolor es una experiencia angustiosa asociada a un daño tisular real o potencial, con componentes sensoriales, emocionales, cognitivos y sociales”. Esta definición aporta al estudio y a la atención clínica del dolor; elementos hallado por medio de investigación a lo largo de los últimos cincuenta años.

Esta definición es parte de la revisión propuesta por la IASP, donde señala al dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño tisular, real o potencial, o descrita en términos de dicho daño”.¹¹² La definición de dolor expuesta en el 2020 fue realizado por un equipo de expertos, contando con la exhibición pública de la esta; accesible a comentarios y alegaciones.

La versión revisada dice: “El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada a una lesión tisular real o potencial”, que involucra una serie de notas aclaratorias. Lo relevante en esta definición está en los debates y opiniones en trabajos realizados por los integrantes del grupo, que manifiestan los diferentes enfoques y la importancia de los diversos compontes del dolor, donde los aspectos psicológicos han sido tenidos en cuenta de una manera sutil, subliminal, reflejado en el término “similar a la asociada a una lesión”.¹¹³

3.2. Fisiología del dolor

Los nociceptores son receptores que responden ante estimulación lesiva que se produce en el daño tisular. El estímulo doloroso se transmite por medio de las fibras Aδ mielinizadas, encargadas de la transición del impulso de forma rápida y son responsables del dolor primario, así como las fibras C amielínicas que transportan las señales de forma más lenta y son las responsables del dolor secundario.

Como consecuencia de ese daño tisular, los tejidos dañados se liberan una serie de sustancias químicas (prostaglandinas, bradiquinina e histamina entre otras) que inician la respuesta inflamatoria y que producen un incremento de sensibilidad en el área o tejido dañado. Participan otros circuitos neuronales que están involucrados en la modulación del dolor. Esta modulación se debe a que en la región medular existen interneuronas ricas en opioides endógenos. Estas interneuronas ricas en opioides endógenos explicarían que la sensación dolorosa resultante varíe de unos pacientes a otros.¹¹⁴

El proceso neural del dolor se puede dividir en cuatro procesos: Transducción, conducción, modulación y percepción. La transducción sucede cuando el estímulo nociceptivo es transformado en señal eléctrica en los nociceptores. Ante un estímulo dañino o daño hístico, se liberan neurotransmisores conocidos como “Sopa inflamatoria”. La transmisión ocurre cuando los estímulos nociceptivos son transportados al asta dorsal de la medula espinal, donde son liberados los neurotransmisores del dolor.

El estímulo cruza al lado contralateral de la medula espinal y viaja al haz espinotalámico hasta el tálamo y luego a la corteza cerebral, donde se concientiza dando lugar a la percepción. La modulación se lleva a cabo cuando la señal nociceptiva del asta dorsal de la medula es restringida y alterada para los centros superiores del dolor. Durante este proceso la señal original podría ser incrementada o mitigada. La señal viajará por los tractos espinotalámicos, llegan al tálamo y otros núcleos del sistema límbico. Tanto de la corteza como de núcleos del tallo cerebral se desencadena una respuesta inhibitoria descendente.¹¹⁵

3.3. Clasificación del dolor

Existen diferentes clasificaciones del dolor en función de su localización, cronología, curso y tipo de dolor¹¹⁶ y a continuación se define cada uno de estos:

3.3.1. Localización: región anatómica donde se localiza del dolor.¹¹⁶

3.3.2. Cronología:

3.3.2.1. Episódico¹¹⁶

3.3.2.2. Agudo: (menos de 6 meses) Aparece como una respuesta fisiológica normal a una lesión tisular que genera un estímulo en los nociceptores, su intensidad y localización se relaciona directamente con el estímulo. Su inicio es abrupto después de la lesión, es intenso, de duración corta y desaparece con la resolución del factor desencadenante. Tiene una función protectora porque es una señal de alarma ante un daño inminente.¹¹⁷

3.3.2.3. Recurrente¹¹⁷

3.3.2.4. Crónico: (más de 6 meses), se determina como el dolor que permanece a pesar del tiempo de recuperación de una injuria, o como aquel dolor que persiste por más de tres meses. La revisión actual de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11), que se aplicará en el año 2022, incluye al dolor crónico como una enfermedad, catalogándola en dolor crónico primario y síndromes de dolor crónico secundario.¹¹⁸

Esta nueva clasificación divide al dolor crónico en: dolor crónico primario, dolor crónico por cáncer, dolor crónico postquirúrgico o postraumático, dolor crónico neuropático, dolor orofacial y cefalea, dolor visceral crónico y dolor crónico musculoesquelético. La principal intervención práctica es definir de forma individual dos entidades: el dolor crónico primario (determinado por alteración funcional o estrés emocional no justificable por otra causa) y se plantea como una enfermedad en sí; y el dolor crónico secundario, que es una entidad donde el dolor es un síntoma clínico subyacente.¹¹⁹

3.3.3. Curso

3.3.3.1. Continuo o basal: se refiere a la presencia de dolor continuo que presenta una duración mayor a 12 h diarias. El tratamiento consiste en analgésicos pautados a dosis

establecidas (no a demanda). Existe alta probabilidad de administrar dosis “de rescate” o tratamiento coadyuvante para el manejo adecuado del dolor en caso de una reactivación.¹²⁰

3.3.3.2. Irruptivo (DI): se define como una exacerbación transitoria de dolor que aparece de manera súbita; asociada a un desencadenante establecido, predecible o impredecible, a pesar de existir un dolor basal continuo y controlado de forma adecuadamente. A pesar de la existencia de numerosos estudios sobre la prevalencia del DI, con mucha variabilidad en cuanto la incidencia, actualmente se estima que el porcentaje está en torno a un 66% (mayor frecuencia con la progresión de la enfermedad y cuando se afectan huesos de carga y plexos nerviosos).

El DI supone un problema significativo que puede tener un gran impacto negativo sobre la calidad de vida del paciente. Un mal control del DI comporta muchas limitaciones funcionales y se asocia a importantes repercusiones psicológicas (alteración del sueño, niveles más altos de depresión y ansiedad) además de un aumento de probabilidad de hospitalización. Es muy importante una buena identificación de este tipo de dolor y un adecuado manejo del mismo.¹²¹

3.3.4. Tipo:

3.3.4.1. Nociceptivo: es el más frecuente y el que la mayormente se presenta en el ser humano a lo largo de la vida. Es una respuesta necesaria que permite mantener alerta al individuo ante estímulos potencialmente lesivos. El dolor nociceptivo tiene un origen somático o visceral.¹²²

3.3.4.1.1. Somático: Puede ser superficial localizada o profundo. Es debido a la activación de los nociceptores de la piel con lesión precisa, músculos y articulaciones. responde bien a analgésicos menores. Es un dolor sordo, constante y bien localizado. De causa con lesiones traumáticas, degenerativas, inflamatorias o tumorales. (las patologías Reumáticas, artrosis, artritis reumatoide, espondiloartropatías, lumbalgias traumáticas, inflamatorias, infecciosas y tumorales).¹²³ Localizado y producido por estímulos mecánicos, térmicos o químicos.¹¹⁶

3.3.4.1.2. Visceral: dolor originado en órganos internos, que se presenta como dolor difuso y se acompaña de sintomatología neurovegetativa. Es una patología con alta prevalencia y motivo de deterioro importante en la calidad de vida, además de generar repercusiones económicas significativas. La fisiopatología del DV se interpreta como el contacto de los nociceptores con potenciales noxas del sistema, las cuales pueden originarse en la distensión de órganos huecos, hipoxia tisular, mediadores de inflamación local, etc.

Existen casos en donde los estímulos que no son perjudiciales son expresados de esta manera, lo cual argumenta los trastornos funcionales gastrointestinales crónicos. La explicación de esto se sitúa a diversas escalas e incluye la sensitización de terminales periféricas, sensitización central y cambios en la modulación a nivel central del dolor dependiente a las diversas situaciones de estrés emocional.¹²⁴

3.3.4.2. Neuropático: el dolor neuropático (DN) es un tipo específico de dolor que es definido como un dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somato sensorial. Este puede ser de origen central (por daño en la medula o en el cerebro) o periférico (por daño en nervios periféricos) así como localizado (si afecta un área circunscrita del cuerpo) o difuso. el DN es causado por una lesión o enfermedad que afecta al sistema somato sensorial.

La lesión o inflamación de tejidos periféricos provoca cambios adaptativos reversibles en el sistema nervioso que causan dolor por sensibilización, actuando como un mecanismo protector para garantizar la recuperación adecuada de los tejidos. En el DN estos cambios en la sensibilización serán persistentes, produciendo clínicamente dolor espontáneo, con bajo umbral del estímulo e incluso inicio o intensificación del dolor con estímulos no dolorosos. Esto produce cambios mal adaptativos en las neuronas sensitivas que pueden ser irreversibles.¹²⁵

3.3.4.3. Mixto: combinación de más de un tipo de dolor.¹¹⁶ El término «dolor mixto» define cuadros de dolor en los que pueden solaparse componentes nociceptivos y neuropáticos, que añaden un componente potencial «nociplástico», el cual surge de la modificación disfuncional del procesamiento nociceptivo central sin daño tisular evidente.¹²⁶

Incluso los autores que discrepan de este tercer descriptor concuerdan claramente en que cualquier dolor persistente conlleva cambios plásticos neurales y alteraciones funcionales de la sensibilidad, siendo raro el dolor nociceptivo o neuropático puro en los pacientes donde se produce sensibilización central, incluye el componente nociplástico y tiene por dolor mixto al resultante de la combinación, en la proporción que sea, de esos tres componentes.

La IASP y algunos autores señalan ya la necesidad de asumir factores psicológicos en la génesis, mantenimiento y/o percepción del dolor, en tanto que otros apuntan a cinco determinantes del dolor: nociceptivo, neuropático, nociplástico, psicosocial y disfuncional motor o a siete dominios distintos con la capacidad de actuar como impulsores del este. Se deduce que el dolor mixto es complejo y que la mayor parte de éstos son mixtos. El dolor mixto se expresa por medio de manifestaciones clínicas propias de sus componentes nociceptivos, neuropáticos y nociplásticos.¹²⁶

En el estudio del dolor es común utilizar diversas clasificaciones que permiten ordenarlos según los tipos. Estas tienen un gran valor clínico, tanto en el enfoque diagnóstico como se puede observar en la Tabla 3.1.¹²⁷

Tabla 3.1

Clasificación del dolor

CRITERIO	CLASIFICACION
Duración	Agudo y crónico
Mecanismo	Nociceptivo, neuropático, nociplástico
Etiología	Oncológico, no oncológico, inflamatorio
Localización	Localizado o difuso
Intensidad	Leve, moderado e intenso
Origen	Central o periférico
Naturaleza	Físico o psicológico
Curso temporal	Continuo o episódico

Fuente: valoración de la adherencia en la actividad relativa a la administración analgésica del plan de cuidados de enfermería de la cesárea-tesis doctoral.¹²⁷

3.4. Escalas para la evaluación del dolor

La investigación sobre el dolor continúa a un ritmo acelerado, pero su traducción en aplicaciones clínicas es complicada. El manejo del dolor perioperatorio desde el punto de vista de la analgesia anticipada, así como el modo en que se emplea el tratamiento multimodal son relevantes en la convalecencia del paciente a corto y largo plazo luego de la intervención quirúrgica.¹²⁸ Definir el dolor y hacerlo de tal manera que tenga una aceptación unánime es complejo.

Puesto que se trata de una experiencia individual y subjetiva, adjudica el hecho de que no existe método científico que lo haga "medible", y se asocia a la percepción de un diverso grupo de matices y sensaciones que logran aumentarlo. Debido a esta dificultad se recurre a instrumentos que, con el menor esfuerzo para el paciente, sean fácilmente comprensibles y que demuestren confiabilidad y legitimidad; por ello, junto con la información que proporciona la historia clínica, se ha recurrido tradicionalmente a escalas: analógica, verbal, numérica, gráfica, etc.¹²⁹

Tabla 3.2

Escalas más utilizadas para la valoración del dolor

Tipo de escala	Características	Numeración interpretación
Escala analógica visual (EVA)	Permite medir la intensidad del dolor con la máxima reproductibilidad entre los observadores. Consiste en una línea de 10 centímetros horizontal. En el extremo izquierdo se sitúa la ausencia o menor intensidad y en el extremo derecho la mayor intensidad. Se solicita al paciente marcar en la línea el punto que indique la intensidad y luego medir con una regla milimetrada. La intensidad se expresa en centímetros o milímetros.	Sin dolor Máximo dolor
Escala numérica (EN)	Escala numerada de 1-10, donde 0 es la ausencia y 10 la mayor intensidad; el paciente selecciona el número que mejor evalúa la intensidad del síntoma. Es el más sencillo y el más usado.	0 = sin dolor 10 = máximo dolor
Escala categórica (EC)	Se utiliza si el paciente no es capaz de cuantificar los síntomas con las otras escalas; expresa la intensidad de síntomas en categorías, lo que resulta más sencillo. Se establece una asociación entre categorías y un equivalente numérico.	0 (nada) 4 (poco) 6 (bastante) 10 (mucho)
Escala visual analógica de intensidad	Consiste en una línea horizontal de 10 cm; en el extremo izquierdo esta la ausencia de dolor y en el derecho el máximo dolor imaginable.	0 = nada 10 = insoportable
Escala visual analógica de mejora	Consiste en la misma línea; en el extremo izquierdo se refleja la no mejora y en el derecho la mejora total.	0 = no mejora 10 = mejora

Fuente: Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios.¹²⁹

La capacitación del personal sanitario (médicos y enfermeras) con respecto a la valoración del dolor y el uso de algoritmos para el tratamiento, puede reducir la incidencia de dolor (moderado a grave). La valoración del dolor permite una buena praxis por parte de los profesionales de la salud, proporcionando una atención integral u holística de todo el proceso al paciente;¹³⁰ los instrumentos para ello se describen en la Tabla 3.3.

Tabla 3.3

Cuestionarios/instrumentos de valoración del dolor

Cuestionario de dolor de McGill (MPQ)	Es uno de los más utilizados. Explora las esferas sensoriales y afectivas. A los pacientes se les solicita que elijan un adjetivo de cada 20 subclases de grupos de adjetivos. Cada palabra se asocia a una puntuación específica. Los índices de dolor se calculan para el total de la puntuación, así como para cada proporción. Útil para excluir entre pacientes que tiene diferentes clases de dolor; existe una adaptación española.
Cuestionario de dolor en español (CDE)	Dirigido a población general con dolor agudo o crónico. Cuestionario auto administrado con varias dimensiones: sensorial, afectiva y evaluativa.
Cuestionario de afrontamiento ante el dolor crónico (CAD)	Dirigido a población general con dolor de una duración superior a 6 meses. Cuestionario auto administrado de 31 ítems distribuidos en 6 subescalas. Sirve para explorar el afrontamiento del dolor crónico y sus áreas.
Cuestionario DN4 (DN4)	Consta de siete ítems referidos a síntomas y tres referidos a la exploración. Es fácil de puntuar. Una puntuación total de 4/10 o mayor refiere dolor neuropático. Se ha validado e 15 idiomas, entre ellos el español.
Inventario multidimensional del dolor de West Haven Yale (WHYMPI)	Consta de 52 ítems agrupados en 12 escalas que se distribuyen en tres partes: 1ª (20 ítems), que evalúa 5 escalas de la experiencia de dolor (intensidad, interferencia en áreas de la vida del paciente, insatisfacción con su situación actual, visión del apoyo que recibe de otros, control que percibe tener sobre su vida, estados de ánimo negativos); 2ª (14 ítems) en tres escalas, que evalúan las respuestas de los allegados a las demostraciones y quejas del dolor del paciente, y 3ª (18 ítems), que evalúa la participación del paciente en diferentes tipos de actividades.
Test de Lattinen	Es muy utilizado en las unidades de dolor y valora diferentes aspectos que, sumados, dan una idea general del estado del paciente. Es de fácil manejo y validación recientemente.
Cuestionario breve del dolor (Brief pain Inventory)	Desarrollado originalmente para el dolor oncológico; es muy utilizado en clínica e investigación para evaluar la intensidad e impacto del dolor y los efectos del tratamiento analgésico. Existen dos versiones (larga y corta), ambas validadas en español.
The LANSS pain scale	Contiene cinco síntomas y dos ítems de examen clínico. Una puntuación de 12 o más de 24, indica dolor neuropático. Esta validado en español.
The neuropathic pain questionnaire (NPQ)	Consiste en 12 ítems que incluyen 10 referidos a sensaciones o respuestas sensoriales y dos referidos al afecto. Existe una forma corta. Tiene poder discriminativo entre dolor neuropático y no neuropático.
Pain DETECT	Incorpora un cuestionario auto rellenable con nueve ítems que no requiere examen clínico. Esta validado en español.

Fuente: Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios.¹²⁹

La correlación de las escalas algológicas, como lo son: escala visual análoga (EVA), escala verbal análoga (EVERA) y la escala numérica análoga (ENA), favorece a estandarizar los resultados de múltiples estudios en los que se busca evaluar la intensidad del dolor con el objetivo emplear alguna intervención analgésica sin que la escala utilizada sea un obstáculo. Una escala unidimensional para valoración de dolor postoperatorio idóneo debe brindar resultados con valores absolutos que amplifiquen la validez de las comparaciones realizadas a través del tiempo y entre pacientes.

La mayor dificultad para el empleo de las escalas se atribuye a la falta de explicación por parte del observador o la falta de entendimiento del paciente. Para poder determinar de manera adecuada el tipo de intervención en el dolor agudo post operatorio y el resultado, es necesaria una adecuada medición del dolor. Es por eso que las escalas unidimensionales deben ser universales, útiles, prácticas, de fácil manejo y reproducibles. Lo más importante siempre será escuchar y creerle al paciente, pues a fin de cuentas es quien rige nuestra valoración de la intensidad del dolor.¹³¹

3.5 Dolor postoperatorio, definición y fisiopatología

Las definiciones de dolor han cambiado con el paso del tiempo, pero si lo conceptualizamos como «una experiencia angustiante asociada con daño tisular real o potencial con componentes sensoriales, emocionales, cognitivos y sociales» podremos entender que lo que infiere son varios puntos: (i) orienta a pensar que el dolor se genera a partir de eventos ya vividos; (ii) involucra tanto a estructuras anatómicas como a mecanismos fisiológicos ya identificados; (iii) incluye la cosmovisión y los componentes afectivos que el individuo le proporciona; (iv) condiciona dicha experiencia a una lesión tisular claramente observable, potencialmente predecible o resultante de ambos u otros elementos; y (v) sugiere la interacción de todos estos mecanismos en la percepción de dicho fenómeno.

Se sabe que la etiología del dolor post operatorio es distinta de otras condiciones clínicas de tipo inmunológico como artritis reumatoide o fibromialgia, por lo que es un reto

desarrollar analgésicos efectivos con base en mecanismos de acción de receptores específicos involucrados en las vías del dolor.¹³²

La práctica anestésica actual se distingue por la búsqueda continua de alta seguridad y baja incidencia de eventos no deseados en el perioperatorio de cada paciente. En estos últimos años, se ha avanzado en forma importante en la investigación y en la comprensión de los mecanismos del dolor agudo y, específicamente, en el dolor agudo postoperatorio.¹³³

3.5.1. Definición: Según la American Society of Anesthesiologists (ASA), el dolor postoperatorio (DPO) es el que observa en el paciente a causa de enfermedad, procedimiento quirúrgico y a sus complicaciones o a una combinación de ambos, se caracteriza por ser un dolor agudo, limitado en el tiempo, predecible y evitable. La etiología del dolor agudo se puede determinar rápidamente por lo que su tratamiento, lo reduce o lo alivia. La duración es de segundos, minutos, días o algunas semanas y desaparece cuando la afección que lo causó cumple la etapa de sanación.

Generalmente responde a las características del dolor nociceptivo somático, pero frecuentemente presenta elementos de dolor neuropático, sobre todo en enfermos vasculares y neuroquirúrgicos. Está vinculado a un estímulo agresivo, es decir, a un factor de lesión y daño tisular con o sin compromiso visceral que estimula el mecanismo del dolor por activación de los nociceptores. En su producción intervienen todos aquellos neuromediadores y neuromoduladores de las vías de conducción y centros integradores del dolor.¹³⁴

3.5.2. Fisiopatología: El estudio de la neurofisiología del dolor ha generado un avance relevante en el conocimiento del mecanismo de producción del estímulo doloroso en el periodo perioperatorio, que determina un sistema dinámico donde tienen lugar múltiples aferencias nociceptivas junto a otros estímulos moduladores descendentes. La incisión quirúrgica es un detonante de amplias respuestas de carácter inflamatorio y del sistema simpático, que establece la primera fase de sensibilización periférica, que al persistir en el tiempo incrementa la transmisión del estímulo hasta concretar la segunda fase de sensibilización central.

Como consecuencia, incrementa la liberación de catecolaminas y el consumo de oxígeno, así como el aumento de la actividad neuroendocrina que se interpreta en una hiperactividad en varios órganos y sistemas. Esto se traduce en complicaciones de tipo cardiovasculares, pulmonares, endocrinometabólicas, gastrointestinales, inmunológicas y psicológicas. Existen dos mecanismos involucrados en la producción del dolor postoperatorio, el primero por una lesión directa sobre las fibras nerviosas de las diversas estructuras dañadas por la técnica quirúrgica, y la segunda, por la liberación de sustancias algógenas capaces de activar y/o sensibilizar los nociceptores.

La sensación de dolor se ocasiona por la estimulación directa de estas terminaciones nerviosas, al mismo tiempo la inflamación generada por el procedimiento quirúrgico producirá una sensibilización periférica que incrementa la sensibilidad de estos nociceptores, el cual reduce el umbral de activación.¹³⁵

Cuando se produce el dolor agudo, se activa una respuesta neuroendocrina al estrés, proporcional generalmente a la intensidad del dolor experimentado. En esta respuesta está implicado el hipotálamo y el sistema simpático. Esta activación simpática, aumenta el tono simpático eferente de todas las vísceras, así como lleva asociada la secreción de catecolaminas por la médula suprarrenal. Durante la cirugía se produce una lesión tisular que desencadena la liberación de sustancias como la histamina, prostaglandinas, sustancia P y otros mediadores de la inflamación como las interleuquinas.

Dichos estímulos quirúrgicos son recogidos por terminaciones nerviosas libres periféricas o nociceptores (fibras C amielínicas y fibras A d) con soma en los ganglios raquídeos, que hacen sinapsis a nivel de la asta posterior de la médula espinal, ascendiendo el estímulo hasta centros superiores. A su vez se producen respuestas segmentarias y suprasegmentarias al estrés, perjudiciales especialmente para los pacientes con mayor patología de base y en aquellos donde el procedimiento quirúrgico es más agresivo.¹¹¹

Una de las guías más novedosas y utilizadas en todo el mundo para el abordaje del dolor postoperatorio es la guía de práctica clínica publicada por la Asociación Americana del Dolor (APS), en febrero del 2016 y ofrece 32 recomendaciones basadas en la evidencia para el

manejo del dolor postoperatorio. Realizada gracias a la colaboración de un equipo multidisciplinario formado por la Sociedad Americana de Anestesiología, el cual fue posteriormente aprobado por la Sociedad Americana de Anestesia Regional y Tratamiento del Dolor. Esta guía es una excelente herramienta para elaborar métodos específicos de control del dolor postoperatorio y la base para realizar nuevas investigaciones y llenar los vacíos presentes en dichos procedimientos.

El abordaje del dolor postoperatorio debe contar con el manejo en el cual se tome en cuenta la educación preoperatoria, el planeamiento del dolor perioperatorio y el uso de varias técnicas farmacológicas y no farmacológicas, con el propósito de elaborar políticas y procedimientos en cada institución para brindar la garantía del bienestar del paciente durante su estancia y egreso del servicio de salud, incluso fuera de este.

Uno de los puntos resaltantes de la guía APS es acerca de la estructura organizacional, políticas y procedimientos, ante lo cual recomiendan que en aquellos “centros donde se realicen procedimientos quirúrgicos y analgesia neuroaxial exista una organización capaz de evaluar la aplicación y el desarrollo de prácticas, así como de políticas que garanticen el cumplimiento de protocolos seguros y basados en evidencia”.¹³⁶

Tras abordar los temas involucrados en la analgesia multimodal y con ello tener una visión amplia de lo que esta terapéutica brinda a los pacientes, se presenta un análisis de cada capítulo, el cual se muestra a continuación

CAPITULO 4. ANÁLISIS

4.1 Analgesia multimodal

La analgesia multimodal es el uso simultáneo de múltiples medicamentos analgésicos que funcionan de manera sinérgica, proporcionando control del dolor y mitigando los efectos adversos de cada fármaco individual debido a la utilización de dosis más bajas. El manejo del dolor en la práctica actual ha progresado hasta abarcar también la educación preoperatoria del paciente, la anestesia intraoperatoria y los cuidados postoperatorios.¹³⁷

Es la primera recomendación, para el control del dolor postoperatorio en situaciones clínicas diversas (recomendación fuerte con evidencia de alta calidad), avalado por la Sociedad Americana del Dolor (APS), la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) y la Sociedad Americana de Anestesia Regional y Medicina del Dolor (ASRA). La terapia analgésica multimodal se individualiza y ajusta en función de la edad, el tipo de dolor e intensidad, procedimiento quirúrgico específico, morbilidades asociadas y los efectos adversos de los fármacos.¹³⁸

Las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas producidas por la combinación de dos o más fármacos anestésicos dan lugar a un efecto aditivo que puede ser más complejo de lo esperado, por lo que la analgesia multimodal contempla la combinación de modalidades terapéuticas que actúan sobre diferentes mecanismos del dolor, mejorando la analgesia y reduciendo los efectos secundarios de los opiáceos.¹³⁹

La estrategia actual consiste en mantener el sistema nociceptivo en un modo fisiológico con el objetivo de reducir la nocicepción durante el tiempo en que el sistema nervioso central recibe aferencias nociceptivas y evitar o atenuar la sensibilización central y periférica.¹³⁹ El control eficaz del dolor postoperatorio ha llegado a ser una parte fundamental de los cuidados perioperatorios y del tratamiento adecuado, junto con otros factores como la nutrición precoz y

la movilización. Se asocia a una menor incidencia de las complicaciones postoperatorias y de la estancia hospitalaria.

Luego del estudio de los diferentes artículos científicos, esta investigación deja en evidencia que la eficacia en el manejo del dolor postoperatorio conlleva un enfoque multimodal y preventivo. En el abordaje multimodal del dolor postoperatorio podemos aplicar técnicas regionales, combinación de analgésicos, paracetamol o COX-2 y opioides. Las modalidades farmacológicas para el dolor postoperatorio son actualmente analgésicos por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea, oral, rectal y transdérmica, perfusión continua y administración controlada por el paciente de opioides y/o AINEs, y/o perfusión continua de opioides intratecales, y bolos intermitentes¹⁴⁰ (Apéndice D).

4.2 Elegibilidad del paciente para la aplicación de analgesia multimodal

La localización de la cirugía, el tipo de intervención, la técnica y el grado de manipulación quirúrgica se consideran los factores a los que siempre se ha dado mayor importancia en relación con la intensidad y la duración del dolor postoperatorio. La ansiedad ha sido el factor predictivo más común de este. Factores de estrés psicológico como lo es el neuroticismo, puede aumentar la administración de analgésicos postoperatorios.

La edad es uno de los factores más importantes asociados al dolor postoperatorio, con un menor consumo de analgésicos y una disminución de la intensidad del dolor con el aumento de la edad. La relación entre el sexo y el dolor postoperatorio es controversial, hay estudios que no observan ninguna relación, pero otros describen más dolor postoperatorio en féminas.¹⁴¹

Los antecedentes de dolor preoperatorio, la baja tolerancia al dolor y el dolor crónico son predictores importantes del dolor postoperatorio; la intensidad del dolor crónico preoperatorio se correlaciona con mayor riesgo de dolor postoperatorio severo. Las dosis elevadas de opiáceos intraoperatorios, el uso de la técnica anestésica general y la utilización de fármacos analgésicos preoperatorios también se han relacionado con el dolor severo postoperatorio.¹⁴¹

En comparación con una persona más joven, toda la estructura de la persona mayor presenta amplios cambios fisiológicos, farmacológicos, neuroquímicos y funcionales. El mayor reto es la evaluación del dolor en personas con deterioro cognitivo o en el paciente no comunicativo, estos casos pueden ser especialmente desafiantes y deben incluir un intento de autoinforme por parte del paciente, la revisión de las condiciones dolorosas y la evaluación de las conductas de dolor.

Está claro que la persona anciana es extremadamente susceptible a las interacciones farmacológicas y tiene una mayor probabilidad de sufrir efectos adversos. El arte del anestesiólogo consiste en planificar una técnica analgésica equilibrada que conozca y combine las medicaciones analgésicas, pues los efectos adversos se verán influidos por la elección de los analgésicos y, posiblemente, por la dosis, la vía y velocidad de administración.¹⁴²

Luego del procedimiento quirúrgico; la morbilidad y mortalidad aumenta en los ancianos con relación a la población joven, así como las complicaciones perioperatorias que están relacionadas de manera directa con un mal pronóstico cuando los ancianos son frágiles. Los pacientes geriátricos padecen enfermedades crónico degenerativas, trastornos cognitivos y polifarmacia, lo que provoca una disminución de su reserva fisiológica, lo cual está asociado a la fragilidad. La atención multidisciplinaria mejora los resultados postquirúrgicos de los pacientes que reciben un tratamiento integral y personalizado.¹⁴³

4.3 Dolor postoperatorio

Mientras que el sufrimiento se considera un sentimiento amplio, existencial y universal, el dolor puede describirse como un proceso fisiológico. Sin embargo, puede ser físico o emocional, relacionado o no con alguna lesión “real”. La palabra que lo designa proviene del latín ‘dolor’, y los diccionarios suelen definirlo como una impresión desagradable o penosa, resultante de alguna lesión o estado anormal del organismo o de una parte del mismo.¹⁴⁴

El dolor agudo es el mecanismo de alerta del organismo en respuesta a una agresión mecánica, química o térmica, siendo uno de los principales motivos de búsqueda de los

servicios de urgencia, por lo que es un síntoma valioso en la investigación y definición del diagnóstico del paciente. La tipología fisiológica del dolor incluye formas somáticas, neuropáticas y viscerales. La primera es producto de un daño en la superficie corporal, y la segunda es interna, como en el caso de los calambres abdominales.

Ambas son nociceptivas; una experiencia sensorial provocada por la respuesta de las neuronas sensoriales periféricas a estímulos nocivos agudos, el dolor neuropático proviene de una disfunción crónica del sistema nervioso. El dolor agudo se desencadena con signos físicos objetivos y subjetivos ligados al aumento en la actividad del sistema nervioso. Como consecuencia de condiciones traumáticas, inflamaciones o infecciones, se sintetizan y liberan algunas sustancias endógenas que estimulan las terminaciones nerviosas.¹⁴⁴

La evaluación del dolor en las personas es fundamental para abordarlo con eficacia en cualquier nivel asistencial; las escalas de valoración del dolor son herramientas cognitivas que deben adaptarse a las diferentes expresiones del dolor, dan una medida objetiva de la intensidad del dolor, pero no de sus características, y pueden ser utilizadas por el personal sanitario y los pacientes. El uso de las escalas de dolor permite conocer la situación de cada paciente y así minimizar sus consecuencias.

Se ha observado que usar escalas disminuye el tiempo de administración de la analgesia, así como un aumento significativo del uso de la misma. Algunos autores han indicado que la formación del personal sanitario sobre la valoración del dolor y el uso de algoritmos para el tratamiento, puede reducir la incidencia de que el dolor pase de moderado a grave. La valoración del dolor da lugar a una buena praxis por parte de los profesionales sanitarios, proporcionando así una atención integral u holística de todo el proceso al paciente.¹³⁰

El dolor postoperatorio se manifiesta inmediatamente después de la cirugía y constituye una clase específica de dolor agudo; con gran afectación para los pacientes quirúrgicos, sus familiares, personal de enfermería y médicos, quienes deben indicar la prescripción médica para que se ejecute; según las pautas científicas para su tratamiento. Su mal manejo afecta negativamente la calidad de vida, con una importante repercusión para las instituciones sanitarias. En este sentido es imprescindible para los profesionales de la salud mantener la

habilidad clínica del conocimiento del manejo del dolor, con la obligación de aliviar el sufrimiento del paciente¹⁴⁰ (Apéndice E).

El dolor postoperatorio severo no es inocuo, tiene efectos perjudiciales en la recuperación a corto y largo plazo; afecta a los pacientes y a sus familiares la mayoría de veces. De los factores de riesgo conocidos, el dolor es probablemente uno de los pocos factores que pueden ser modificados por los profesionales sanitarios.¹⁴⁵

Los pacientes a los que se les alivia el dolor reportan una mayor satisfacción con respecto a su experiencia quirúrgica, además de sufrir menos complicaciones respiratorias, cardiovasculares, y endocrinas, entre otras. En la actualidad, el dolor agudo postoperatorio se considera que debe ser igual o inferior a 3 en la escala visual análoga para considerar el tratamiento como efectivo, tanto en reposo como en actividad. La optimización del dolor quirúrgico en el contexto perioperatorio es esencial para brindar una atención de alta calidad.¹⁴⁶

CONCLUSIONES

La analgesia multimodal es una terapéutica para el tratamiento del dolor que consiste en la combinación de varios fármacos para manejarlo de una manera idónea y satisfactoria, en los pacientes post operados es una opción muy factible puesto que abarca desde el preoperatorio, hasta la recuperación del paciente, y que como profesionales en salud se busca mejorar este aspecto.

Por medio de la analgesia multimodal se busca el bienestar del paciente y la mejor calidad de vida para él mismo, la pronta reincorporación a sus actividades y un desempeño adecuado. La adecuada implementación de esta permite que le paciente padezca de menor índice de complicaciones post quirúrgicas, dolor crónico y dosis analgésicas de rescate, aunque no todo depende de esto, es de tomar en cuenta la dosis de los medicamentos, su vía de administración, el cumplimiento horario de los mismos y la interacción farmacológica que exista entre cada fármaco a utilizar.

El uso de la analgesia multimodal en el grupo de pacientes adultos y adultos mayores no estima características específicas que impidan su utilización, es decir, que no existen restricciones de aplicación para el tratamiento del dolor agudo post operatorio; por tal razón, se considera que el único aspecto a tomar en cuenta al momento de la elección de fármacos a utilizar es la caracterización de los pacientes adultos y adultos mayores por medio de un exhaustivo interrogatorio el cual permita la construcción de una historia clínica eficaz.

Es un pilar importante para la aplicación de la analgesia multimodal, ya que por medio de este se pueden determinar información valiosa como comorbilidades, fármacos que utiliza el paciente para estos y alergias significativas; datos que permiten tomar decisiones acertadas para optar por la terapéutica adecuada al paciente e individualizarlo, brindando un buen manejo del dolor postoperatorio basado en el procedimiento quirúrgico a realizar.

La fisiopatología del dolor postoperatorio comprende varios mecanismos para su activación, se enfatiza en conocer a los neurotransmisores, agentes pre y post inflamatorios

involucrados en la respuesta del dolor debido a que son los sitios de acción farmacológicos. Por tal motivo, los mecanismos fisiológicos por los cuales se produce el dolor, su clasificación, el abordaje del dolor post operatorio y su fisiopatología, son de suma importancia para comprender y analizar el manejo terapéutico y la intervención farmacológica que la analgesia multimodal propone como un tratamiento efectivo ante este.

RECOMENDACIONES

Se exhorta a investigadores en salud y ciencia expandir el conocimiento sobre la analgesia multimodal y su aplicación en diversos campos de la medicina quirúrgica por medio de investigación y estudios y que estos sean tomados en cuenta en las diversas especializaciones médicas que tengan contacto con pacientes que necesiten de un tratamiento de esta índole, para con ello ofrecer un abordaje idóneo y holístico al paciente con respecto al dolor post quirúrgico.

Se reitera a los profesionales de la salud, ofrecer un buen plan educacional a los pacientes que necesiten un tratamiento quirúrgico tomando en cuenta las ventajas de una medicación analgésica adecuada tanto pre como postoperatoria y el beneficio que este da para la recuperación del mismo de manera efectiva.

Se insta a los profesionales en anestesiología a implementar métodos de protocolarización de analgesia multimodal en el manejo del dolor postoperatorio, que puedan ser aplicables en instituciones hospitalarias y con ello contribuir al adecuado manejo del paciente quirúrgico por el equipo de profesionales a cargo; teniendo dichos protocolos accesibles a estudiantes de pregrado y postgrado como parte del aprendizaje teórico, favoreciendo a la ampliación del tema y la aplicación del mismo en la práctica clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mingorance Rubiño JM. Dolor crónico y propiocepción. [tesis Doctoral Neurociencia en línea]. España: Universitat De Les Illes Balears, Departamento De Enfermería Y Fisioterapia; 2019. [citado 6 Mayo 2021]. Disponible en: https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/150360/Mingorance_Rubi%C3%B1o_Jos%C3%A9%20Antonio.pdf?sequence=1&isAllowed=y
2. Rivera Ruiz AP, Villegas Gómez RM, Mejía Terrazas GE. Buprenorfina transdérmica en dolor postoperatorio. Ensayo clínico controlado. Rev Mex Anest [en línea]. 2018 Abr [citado 6 Mayo 2021];41(2):83-87. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2018/cma182b.pdf>
3. Real Aparicio NE, Barrios DS, Carvallo F, Silva E, Acosta L. Clinical characteristics of self-medication in adults of three family health units of Paraguay in 2019. Rev virtual Soc Parag Med Int [en línea]. 2020 Mar [citado 14 Feb 2021];7(1):77–85. Disponible en: <https://www.revistaspmi.org.py/index.php/rvspmi/article/view/158/161>
4. Pitchon DN, Dayan AC, Schwenk ES, Baratta JL, Viscusi ER. Updates on multimodal analgesia for orthopedic surgery. Anesthesiol Clin [en línea]. 2018 Jul [citado 15 Feb 2021];36(3):361–73. Disponible en: [https://www.anesthesiology.theclinics.com/article/S1932-2275\(18\)30051-X/fulltext](https://www.anesthesiology.theclinics.com/article/S1932-2275(18)30051-X/fulltext)
5. Drahos AL, Scott AM, Johns TJ, Ashley DW. Multimodal analgesia and decreased opioid use in adult trauma patients. The American Surgeon [en línea]. 2020 Ago [citado 31 Mar 2021];86(8):950-954. DOI:10.1177/0003134820942177
6. Ovechkin AM, Sokologorskiy SV, Politov ME. Opioid-free anesthesia and analgesia - tribute to fashion or the imperative of time? Surgery News [en línea]. 2019 Nov [citado 1 abr 2021];27(6):700–715. DOI: <https://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2019.6.700>.
7. Grueso Angulo R, Bonilla Ramírez AJ, Moreno Oliveros M, Moreno D, Quesada Diego AL et al. Implementación de una estrategia de analgesia multimodal que incluye el bloqueo continuo del nervio femoral en pacientes llevados a remplazo primario total de rodilla. Univ Med [en línea]. 2019 Jul [citado 4 Jul 2021];60(3): 34-40. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2011-08392019000300034&lng=en.
8. Dunkman WJ, Manning MW. Enhanced recovery after surgery and multimodal strategies for analgesia. Surg Clin N Am [en línea]. 2018 Ago [citado 10 Jun

2021];98(6): 1171-1184. Disponible en:https://www.researchgate.net/profile/M-Manning/publication/327166571_Enhanced_Recovery_After_Surgery_and_Multimodal_Strategies_for_Analgesia/links/5c476efa299bf12be3db95b1/Enhanced-Recovery-After-Surgery-and-Multimodal-Strategies-for-Analgesia.pdf

9. Soto Otero Y. Analgesia multimodal una alternativa para el paciente quirúrgico. Rev Cubana Pediatr [en línea]. 2020 Jun [citado 5 Jul 2021];92(2):e508. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000200015&lng=es.
10. Matute Crespo M, Montero Matamala A. Avances farmacológicos en el manejo multimodal de la analgesia perioperatoria. Rev Esp Anesthesiol Reanim [en línea]. 2017 Oct [citado 14 Feb 2021];64(8):467–71. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0034935617300713>
11. Chen Y-YK, Boden KA, Schreiber KL. The role of regional anaesthesia and multimodal analgesia in the prevention of chronic postoperative pain: a narrative review. Anaesthesia [en línea]. 2021 Ene [citado 15 Feb 2021];76 Suppl 1(S1): 8-17. Disponible en: <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.15256>
12. Gelman D, Gelmanas A, Urbanaitė D, Tamošiūnas R, Sadauskas S, Bilskienė D, et al. Role of multimodal analgesia in the evolving enhanced recovery after surgery pathways. Medicina [en línea]. 2018 Abr [citado 15 Feb 2021];54(2):20. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina54020020>
13. Schwenk ES, Mariano ER. Designing the ideal perioperative pain management plan starts with multimodal analgesia. Korean J Anesthesiol [en línea]. 2018 Oct [citado 14 Feb 2021];71(5):345–52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6193589/pdf/kja-d-18-00217.pdf>
14. García Andreu J. Manejo básico del dolor agudo y crónico. Anest Méx [en línea]. 2017 Dic [citado 14 Feb 2021];29(Suppl 1): 77-85. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-87712017000400077&lng=es.
15. McLaughlin DC, Cheah JW, Aleshi P, Zhang AL, Ma CB, Feeley BT. Multimodal analgesia decreases opioid consumption after shoulder arthroplasty: a prospective cohort study. J Shoulder Elbow Surg [en línea]. 2018 Abr [citado 31 Mar 2021];27(4):686–691. DOI:10.1016/j.jse.2017.11.015

16. Tornero Tornero C, Fernández Rodríguez LE, Orduña Valls J. Analgesia multimodal y anestesia regional. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* [en línea]. 2017 Sept [citado 14 Feb 2021];64(7):401–5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0034935617300506>
17. Jong R, Shysh AJ. Development of a multimodal analgesia protocol for perioperative acute pain management for lower limb amputation. *Pain Research and Management* [en línea]. 2018 Jun [citado 15 Feb 2021]; 2018: 5237040: 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/5237040>
18. Alcántara Montero A, Balsalobre Góngora S, Narganes Pineda DM, Blanco Polanco B. Analgesia multimodal y sinergia farmacológica en el manejo del dolor. *Semergen* [en línea]. 2020 Jun [citado 14 Feb 2021];46(4):284–5. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-analgesia-multimodal-sinergia-farmacologica-el-S113835932030054X>
19. Otero YS, Ortega JN. Multimodal analgesia in patients laparoscopic hysterectomy. *Panorama Cuba y Salud* [en línea]. 2018 Ago [citado 20 Jun 2021];13(2):33-39. Disponible en: <https://www.mediagraphic.com/pdfs/cubaysalud/pcs-2018/pcs182e.pdf>
20. He Y, Qin L, Fang Y, Dan Z, Shen Y, Tan G, Ma C. Electrospun PLGA nanomembrane: A novel formulation of extended-release bupivacaine delivery reducing postoperative pain. *Materials & Design* [en línea]. 2020 Mayo [citado 31 Mar 2021];193:a108768. DOI:10.1016/j.matdes.2020.108768
21. Semenenko A. Nefopam hydrochloride as a component of multimodal analgesia in the postoperative period. *PMJUA* [en línea]. 2020 Jun [citado 1 Abr 2021];5(2):68-75. Disponible en: <https://painmedicine.org.ua/index.php/pnmdcn/article/view/225>
22. Richebé P, Brulotte V, Raft J. Pharmacological strategies in multimodal analgesia for adults scheduled for ambulatory surgery. *Curr Opin Anesthesiol* [en línea]. 2019 Dic [citado 1 Abr 2021];32(6):720–726. DOI:10.1097/aco.0000000000000796
23. Correa J, Abella Palacios P. Unidades del dolor del siglo XXI. ¿Protocolos de consenso o medicina basada en la evidencia? *Pers Bioét* [en línea]. 2018 Ene [citado 20 Jun 2021];22(1):29-38. DOI: 10.5294/pebi.2018.22.1.3
24. Bermúdez Munguía KP. Eficiencia de la analgesia multimodal en el manejo del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugías ortopédicas electivas en el HEODRA marzo-agosto 2019. [tesis Anestesiología en línea]. Nicaragua: Universidad Nacional

- Autónoma de Nicaragua, Facultad de Ciencias Médicas; 2020. [citado 21 Jun 2021]. Disponible en: <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/handle/123456789/7616>
25. Rivera Castillo ME. Efectividad de la analgesia multimodal en el control del dolor posterior a colecistectomía abierta en HEODRA-león, enero-octubre, 2019. [tesis Anestesiología en línea]. Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma De Nicaragua, Facultad de Ciencias Médicas; 2020. [citado 21 Jun 2021]. Disponible en: <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/handle/123456789/7622>
 26. Tubog TD. Overview of multimodal analgesia initiated in the perioperative setting. Journal of perioperative practice [en línea]. 2020 Mayo [citado 10 Jun 2021];0(0):1–8. DOI: 10.1177/1750458920928843
 27. McGlory G, Davis AE, Kirksey KM. Analgesia multimodal en cuidados intensivos. Cuidados intensivos de enfermería [en línea]. 2018 Mar [citado 10 Jun 2021];13(2):18-23. DOI: 10.1097 / 01.CCN.0000527222.11558.c3
 28. George S, Johns M. Review of nonopioid multimodal analgesia for surgical and trauma patients. Am J Health-Syst Pharm [en línea]. 2020 Oct [citado 10 Jun 2021];30(24):2052-2063. DOI:10.1093/ajhp/zxaa301
 29. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques. JAMA Surgery [en línea]. 2017 Mayo [citado 11 Jun 2021];152(7):691. DOI:10.1001/jamasurg.2017.0898
 30. Pedraza Vázquez E, García Martínez J, Trejo Rodríguez M. Capítulo de Estudio: Farmacocinética. Taller de Farmacocinética II. SSRN [en línea]. 2020 Abr [citado 25 Jun 2021];0(0):1-17. Disponible en: <https://ssrn.com/abstract=3556296>
 31. Cely Valle MF. Uso excesivo de acetaminofén y su efecto hepatotóxico en personas recurrentes a la automedicación. [tesis Químico Farmacéutico en línea]. Ecuador: Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Químicas; 2020 [citado 15 Mayo 2021]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/50936>
 32. Arévalo Martínez E. Estudio de utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en pacientes con artritis reumatoide y falla renal en una E.P.S en Colombia. [tesis Magister en Ciencias Farmacología en línea]. Colombia: Universidad Nacional de Colombia Sede Bogotá, Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia; 2018. [citado 6 Jun 2021]. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/63979>

33. Chincholkar M. Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice. *British Journal of Pain* [en línea]. 2020 Mayo [citado 15 Mayo 2021];14(2):104-114. DOI:10.1177/2049463720912496
34. Schneider J, Patterson M, Jimenez XF. Beyond depression: other uses for tricyclic antidepressants. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* [en línea]. 2019 Dic [citado 15 Mayo 2021];86(12):807-814. DOI: 10.3949/ccjm.86a.19005
35. Muñoz AM, Peña LM. Intoxicación Por Antidepresivos Tricíclicos. En: Peña LM, Zuluaga AF, editores. *Protocolos de manejo del paciente intoxicado* [en línea]. 2 ed. Antioquia: Universidad de Antioquia; 2017 [citado 19 Mayo 2021]; p. 112-119. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Andres-Zuluaga-3/publication/325994784_Protocolos_de_Manejo_del_Paciente_Intoxicado/links/5b322f48aca2720785e92d67/Protocolos-de-Manejo-del-Paciente-Intoxicado.pdf#page=112
36. Shelton RC. Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina. En: Macaluso M, Preskorn S, editores. *Antidepresivos. Manual de farmacología experimental* [en línea]. Nueva York: Springer; 2018. [citado 19 Mayo 2021]; Vol 250: p. 145-180. Disponible en: https://doi.org/10.1007/164_2018_164
37. Abou Khalil BW. Update on Antiepileptic Drugs 2019. *CONTINUUM* [en línea]. 2019 Abr [citado 19 Mayo 2021];25(2):508–536. DOI:10.1212/con.0000000000000715
38. Sibrack J, Hammer R. Methocarbamol. En: StatPearls [en línea]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Ene [citado 21 Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565868/>
39. Bautista Moya CH. Comparación farmacocinética y determinación analítica de relajantes musculares utilizados como tratamiento en dolores crónicos de espalda lumbar. [monografía Licenciatura en Ciencias Químicas con mención en Química Analítica en línea]. Ecuador; Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Ciencias Exactas Y Naturales; 2017. [citado 25 Mayo 2021]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/13498>
40. Calvo Ferrándiz PA. Evaluación de la farmacodinamia de Carisoprodol en voluntarios sanos y su relación con las características farmacocinéticas. Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego frente a placebo [tesis Doctoral Farmacología en línea]. España: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina; 2017 [citado 28 Mayo 2021]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/44364/1/T39174.pdf>

41. Ghanavatian S, Derian A. Baclofen. En: StatPearls [en línea]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Ene [citado 21 Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526037/>
42. Zhang W, McIntyre C, Riehl T, Forbes H, Bertran E, Choi HJ, et al. Effect of vemurafenib on the pharmacokinetics of a single dose of tizanidine (a CYP1A2 Substrate) in patients with BRAF V600 mutation–positive malignancies. *Clinical Pharmacology in Drug Development* [en línea]. 2020 Jul [citado 28 Mayo 2021];9(5):651-658. DOI:10.1002/cpdd.788
43. Dhaliwal JS, Rosani A, Saadabadi A. Diazepam. En: StatPearls [en línea]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Ene [citado 13 Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537022/?report=classic>
44. Vázquez Morales H, Cuéllar Guzmán LF, Arévalo Villa D. La ketamina, una alternativa en el tratamiento anestésico del paciente oncológico. *Gac Mex Oncol* [en línea]. 2018 Abr [citado 8 Jun 2021];17:114-120. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/hevila/Gacetamexicanadeoncologia/2018/vol17/no2/5.pdf>
45. Shah J, VottaVelis EG, Borgeat A. New local anesthetics. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* [en línea]. 2018 Jun [citado 4 Jun 2021];32(2):179-185. DOI:10.1016/j.bpa.2018.06.010
46. Arenas Zenteno D, Vergara Castañeda A, Martino Roaro L. Lidocaína en la analgesia postoperatoria: usos y eficacia como analgésico base. En: *Memorias Del XIX Concurso Lasallista de investigación, desarrollo e innovación Clidi* [en línea]. México: Universidad La Salle; 2017 [citado 8 Jun 2021]. Disponible en: <https://repositorio.lasalle.mx/bitstream/handle/lasalle/1960/Lidoca%c3%adna%20en%20la%20analgesia%20postoperatoria%20usos%20y%20eficacia%20como%20analg%c3%a9sico%20base.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
47. Smuszkiewicz P, Wiczling P, Ber J, Warzybok J, Małkiewicz T, Matysiak J, et al. Pharmacokinetics of dexmedetomidine during analgosedation in ICU patients. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* [en línea]. 2018 Dic [citado 10 Jun 2021];45:277–284. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10928-017-9564-7>
48. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet* [en línea]. 2017 Ene [citado 12 Jun 2021];56:893–913. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40262-017-0507-7.pdf>

49. Nguyen V, Tiemann D, Park E, Salehi A. Alpha-2 agonists. *Anesthesiology Clin* [en línea]. 2017 Mar [citado 12 Jun 2021];35(2):233–245. DOI:10.1016/j.anclin.2017.01.009
50. De la Cruz Hernandez, G A, Durand Carrera, P W. Eficacia analgésica de fentanilo comparado con tramadol asociado a ketorolaco en pacientes post operación cesárea en el hospital nacional docente madre niño San Bartolomé año 2018. [tesis Químico Farmacéutico y Bioquímico en línea]. Perú: Universidad Inca Garcilaso de la Vega, Facultad de Ciencias Farmacéuticas Y Bioquímica; 2018. [citado 12 Jun 2021]. Disponible en: <http://168.121.45.184/bitstream/handle/20.500.11818/2584/Tesis%20de%20la%20Cruz%20Hernandez%20Gerson-%20Durand%20Carrera%20Pershing.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
51. Williams DM. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respir Care* [en línea]. 2018 Jun [citado 25 Mayo 2021];63(6):655-670. Disponible en: <http://rc.rcjournal.com/content/63/6/655/tab-pdf>
52. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Opioids. En: *Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [en línea]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2020 Nov [citado 25 Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547864/>
53. Trejo Rodríguez MA, García Martínez JR, Pedraza Vázquez E. Capítulo de estudio: Farmacodinamia. Taller de farmacometría. [en línea]. Rochester, NY: SSRN; 2020 [citado 28 Mayo 2021]; 1-19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3572348>
54. Tornero Crespo MM, Montero Matamala A. Revisión del tratamiento farmacológico del dolor secundario a artrosis con paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos clásicos (AINE) y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo 2 (COXIB). *Rev Soc Esp Dolor* [en línea]. 2021 Mar [citado 30 Mayo 2021];28(Suppl 1):43-48. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462021000100043&lng=es.
55. Morocho Pangul SF. Estudio químico y computacional del acetaminofén. [tesis Ciencias Químicas con mención en Química Analítica en línea]. Ecuador: Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales; 2017. [citado 5 Jun 2021]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/13213/ultima%206-02-2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

56. Martínez San Segundo P. Canales de calcio y dolor: Investigación del mecanismo de acción de la pregabalina sobre la neurotransmisión. [tesis Doctoral Biomedicina en línea]. España: Universidad de Barcelona, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud; 2019. [citado 5 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.tdx.cat/handle/10803/668170#page=55>
57. Salazar Carrera I. Consideraciones para el uso de anestesia en pacientes que se encuentren bajo tratamiento con antidepresivos tricíclicos. Medisur [en línea]. 2017 Jun [citado 29 Mayo 2021];15(3):383-388. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2017000300013&lng=es.
58. Burch R. Antidepressants for preventive treatment of migraine. Curr Treat Options Neurol [en línea]. 2019 Mar [citado 28 Mayo 2021];21(4):18. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0557-2>
59. Alcántara Montero A. Venlafaxine in the treatment of neuropathic pain. Rev Soc Esp Dolor [en línea]. 2018 Abr [citado 30 Mayo 2021];25(2):94-105. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462018000200094&lng=es.
60. Alcántara Montero A, González Curado A. Principales diferencias farmacodinámicas y afinidad sobre los receptores entre los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina: implicaciones clínicas en el manejo del dolor neuropático. Rev Soc Esp Dolor [en línea]. 2019 Abr [citado 30 Mayo 2021];26(2):131-133. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462019000200015&lng=es
61. Maldonado Vega S, Largo Ruiz Á. Estrategias de escalonamiento en el tratamiento del dolor crónico. Segunda parte: Fármacos coadyuvantes. Rev Med Valdecilla [en línea]. 2017 Mayo [citado 30 Mayo 2021];2(1). Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/13791>
62. Zhang Y, Otto P, Qin L, Eiber N, Hashemolhosseini S, Kröger S, Brinkmeier H. Methocarbamol blocks muscular Na v 1.4 channels and decreases isometric force of mouse muscles. Muscle & Nerve [en línea]. 2021 Oct [citado 30 Mayo 2021];63:141–150. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mus.27087>

63. Cortés Monroy C, Soza S. Una mirada desde la medicina física y rehabilitación al dolor miofascial. Rev Med Clín Condes [en línea]. 2019 Nov [citado 30 Mayo 2021];30(6):428–435. DOI:10.1016/j.rmclc.2019.11.002
64. Dean L. Carisoprodol therapy and CYP2C19 genotype. En: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M. Editores. Medical Genetics Summaries [en línea]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information; 2017 [citado 30 Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425390/>
65. Woolf SM, Baum CR. Baclofen Pumps. Pediatr Emer Care [en línea]. 2017 Abr [citado 30 Mayo 2021];33(4):271–275. DOI:10.1097/pec.0000000000001090
66. Ghanavatian S, Derian A. Tizanidine. En: StatPearls [en línea]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 30 Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519505/>
67. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Diazepam (intravenoso). En: LiverTox: Información clínica y de investigación sobre la lesión hepática inducida por fármacos [en línea]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2017 [citado 30 Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548352/>
68. Rosas Sánchez MÁ. Síntesis y caracterización fisicoquímica de un sistema polimérico de gelatina tipo B, para liberación controlada de ketamina [tesis Master en Ciencias de la Salud]. México: Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Medicina; 2019. [citado 30 Mayo 2021]. Disponible en: <http://148.215.1.182/handle/20.500.11799/105223>
69. Vincent A, Bernard L, Léone M. Farmacología de los anestésicos locales. EMC Anestesia-Reanimación [en línea]. 2019 Feb [citado 30 Mayo 2021];45(1):1–19. DOI:10.1016/s1280-4703(18)41552-6
70. Soto G, Naranjo González M, Calero F. Perfusión de lidocaína intravenosa. Rev Esp Anesthesiol Reanim [en línea]. 2018 Ene [citado 1 Jun 2021];65(5):269–274. DOI: 10.1016/j.redar.2018.01.004
71. García Martínez DL. Nivel de sedación en bloque epidural: dexmedetomidina versus clonidina [tesis en Anestesiología]. México: Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Facultad de Medicina; 2017. [citado 1 Jun 2021]. Disponible en: <http://ninive.uaslp.mx/xmlui/bitstream/handle/i/5841/TesisE.FM.2017.Nivel.Garc%c3%a da.pdf?sequence=3&isAllowed=y>

72. Granda MLV, Táboas AJ, Blanco DO. Uso de dipirona–tramadol-diclofenaco vs dipirona-diclofenaco en la analgesia preventiva del dolor postoperatorio. Invest Medicoquir [en línea]. 2017 Dic [citado 1 Jun 2021];9(2):246-60. Disponible en:<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img/article/view/389/468>.
73. Troncoso GP, Mosher P. Hipomanía y corticoides en pacientes oncológicos: Reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev Chil Neuro-psiquiatr [en línea]. 2018 Ago [citado 30 Mayo 2021];56(3):169-176. Disponible en:http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272018000300169&lng=es.
74. Torres Martínez E. Respuesta hiperglicémica inducida por corticoides y manejo intervencionista de dolor. [tesis de Anestesiología]. Colombia: Universidad Autónoma de Bucaramanga, Facultad de Medicina; 2020. [citado 1 Jun 2021]. Disponible en:https://repository.unab.edu.co/bitstream/handle/20.500.12749/7140/2020_Tesis_Estefania_Torres_Martinez.pdf?sequence=1&isAllowed=y
75. Plá A, García A, González H, Ferrari C, Olmedo M, Rodríguez J, et al. Estudio del consumo de opioides para tratamiento de dolor en Uruguay [en línea]. Uruguay: Ministerio de Salud; 2017 [citado 1 Jun 2021]. Disponible en:https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/2015-2016%20-%20Informe%20Opioides-%20accesible_0.pdf
76. Harkouk H, Pares F, Daoud, K, Fletcher D. Farmacología de los opioides. EMC - Anestesia-Reanimación [en línea]. 2018 Mayo [citado 1 Jun 2021];44(2):1–24. DOI:10.1016/s1280-4703(18)89443-9
77. Kaye AD, Urman RD, Rappaport Y, Siddaiah H, Cornett EM, Belani K, et al. Multimodal analgesia as an essential part of enhanced recovery protocols in the ambulatory settings. J Anaesthesiol Clin Pharmacol [en línea]. 2019 Abr [citado 1 Jun 2021];35(Suppl 1):S40–S45. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6515722/>
78. Shim JH. Multimodal analgesia or balanced analgesia: the better choice? Korean J Anesthesiol [en línea]. 2020 Sept [citado 3 Jun 2021];73(5):361–362. DOI:<https://doi.org/10.4097/kja.20505>
79. Wright M, Lee ja. Multimodal analgesia and discharge opioid requirements in burn patients. Journal of Burn Care & Research [en línea]. 2020 Jun [citado 5 Jun 2021];41(5):963–966. DOI:10.1093/jbcr/iraa088

80. Cruz Nocelo EJ, Zúñiga Carmona VH, Serratos Vázquez MC. Tratamiento del dolor en pacientes con quemaduras severas. *Rev Mex Anest* [en línea]. 2021 Mar [citado 5 Jun 2021];44(1):55-62. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2021/cma211h.pdf>
81. Carmona SA, Sánchez MG. Manejo del paciente con sedación difícil en el ámbito de la Medicina Intensiva. *Med Intensiva* [en línea]. 2020 Dic [citado 5 Jun 2021]. Disponible en: <https://medasense.com/wp-content/uploads/2020/04/Alcantra-Carmona-et-al-Management-of-the-difficult-to-sedate-patient-in-the-intensive-care-setting.pdf>
82. Olmos M, Varela D, Klein F. Enfoque actual de la analgesia, sedación y el delirium en cuidados críticos. *Rev Med Clin Condes* [en línea]. 2019 Jul [citado 8 Jun 2021];30(2):126–139. DOI:10.1016/j.rmclc.2019.03.002
83. Tarrío EB. Tratamiento del dolor neuropático. En: Trillo Calvo E, Alonzo Verdugo A, Tarrío EB, Ibor Vidal PJ. Editores. *Guías Clínicas Dolor Neuropático* [en línea]. España: SEMERGEN; 2019 [citado 12 Mayo 2021]; p. 29-40. Disponible en: https://www.asociacionandaluzadeldolor.es/wp-content/uploads/2019/10/Ibor_Guia-dolor.pdf#page=31
84. Mastenbroek TC, Kramp Hendriks BJ, Kallewaard JW, Vonk JM. Multimodal intrathecal analgesia in refractory cancer pain. *Scandinavian Journal of Pain* [en línea]. 2017 [citado 19 Jun 2021];14(1):39–43. DOI:10.1016/j.sjpain.2016.10.002
85. Cuomo A, Bimonte S, Forte CA, Botti G, Cascella M. Multimodal approaches and tailored therapies for pain management: the trolley analgesic model. *J Pain Res.* [en línea]. 2019 Feb [citado 25 Jun 2021];12, 711–714. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6388734/>
86. León MX, Santa Cruz JG, Martínez Rojas S, Ibatá Bernal L. Recomendaciones basadas en evidencia para el manejo del dolor oncológico (revisión de la literatura). *Rev Mex Anest* [en línea]. 2019 Mar [citado 23 Jun 2021];42(1):45-55. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2019/cma191f.pdf>
87. Lahud Cuadra S, Linares Gavidia SA. Efectividad de la analgesia multimodal preventiva usando la vía neuroaxial y sistémica para el manejo de dolor agudo postoperatorio agudo en cirugía ortopédica [tesis Doctorado en Medicina en línea]. El Salvador: Universidad Dr. José Matías Delgado, Facultad de la Facultad de Ciencias de la Salud; 2017. [citado 25 Jun 2021]. Disponible en: <http://www.redicces.org.sv/jspui/handle/10972/3127>

88. Sandres Huete AM. Eficacia de la analgesia multimodal para manejo del dolor post operatorio con infiltración local de Bupivacaína al 0.5% + Epinefrina en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el HEALF periodo de noviembre del 2019 a enero 2020 [tesis Anestesia y Reanimación en línea]. Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Facultad de Ciencias Médicas; 2020. [citado 25 Jun 2021]. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/13909/1/Anielka%20Sandres%20Huete.pdf>
89. Galván TY, Álvarez RGE, Cisneros GJ, et al. Manejo analgésico postoperatorio con bloqueos regionales guiados por ultrasonografía en cirugía de hombro. An Med (Mex) [en línea]. 2020 Jun [citado 26 Jun 2021];65(2):114-121. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2020/bc202e.pdf>
90. Briones FR. Analgesia regional continua: un resumen de la literatura. Revista Chilena de Anestesia [en línea]. 2020 Oct [citado 26 Jun 2021];78-94. DOI: <https://doi.org/10.25237/carsach2020.08>
91. Andrés Ares J. Infiltraciones epidurales: caudales, interlaminares o transforaminales. Algo más que una inyección. Rev Soc Esp Dolor [en línea]. 2019 Oct [citado 8 Jun 2021];26(5):255-258. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462019000500001&lng=es.
92. Ayón Villanueva H, Rivera Ordoñez A, Guajardo Rosas J, Juárez Lemus Á, Chejne Gómez F, Ramos Alanís A. Esquemas de analgesia epidural para bombas de infusión. Rev Mex Anest [en línea]. 2017Jun [citado 9 Jun 2021];40(S1):207-209. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cmas171bi.pdf>
93. Viel E, Beauvieux V, Segura L, Bredeau O, L'Hermite J, Cuvillon P. Analgesia controlada por el paciente. EMC - Anestesia-Reanimación [en línea]. 2017 Ago [citado 9 Jun 2021];43(3):1–14. DOI:10.1016/s1280-4703(17)85628-0
94. Luo J, Min S. Postoperative pain management in the postanesthesia care unit: an update. Journal of pain research [en línea]. 2017 Nov [citado 10 Jun 2021];10:2687–2698. DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S142889>
95. Joshi GP, Machi A. Surgical site infiltration: A neuroanatomical approach. Best Pract Res Clin Anaesthesiol [en línea]. 2019 Oct [citado 10 Jun 2021];33(3):317-324. DOI: 10.1016/j.bpa.2019.07.017
96. Greenwood E, Nimmo S, Paterson H, Homer N, Foo I. Intravenous lidocaine infusion as a component of multimodal analgesia for colorectal surgery—measurement of plasma

- levels. Perioper Med [en línea]. 2019 Feb [citado 12 Jun 2021];8:1. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13741-019-0112-4>
97. Méndez Morgado M. Lidocaína en perfusión continua intravenosa para la disminución del consumo de opioides en colecistectomía laparoscópica. [tesis Anestesiología en línea]. México: Universidad Veracruzana, Hospital Regional de Alta Especialidad ISSSTE Veracruz; 2021. [citado 22 Jun 2021]. Disponible en: <https://cdigital.uv.mx/bitstream/handle/1944/50505/MendezMorgadoMarconi.pdf?sequence=1>
 98. Pérez A, Flores SE, García Gallont R. Tratamiento multimodal del dolor agudo postoperatorio agregando paracetamol IV a protocolo ya establecido. Rev Fac Med [en línea]. 2018 Jul [citado 28 Jun 2021];1(25):54–62. DOI: <https://doi.org/10.37345/23045329.v1i25.27>
 99. Jiménez Garrido C, Rodríguez Delourme I, Durán Garrido FJ, Estados Rubio FJ, Zamora Navas P. Impacto de la analgesia multimodal en los programas de recuperación rápida en artroplastia total de cadera: Estudio de Cohortes prospectivo. Rev S And Traum y Or [en línea]. 2019 Mar [citado 29 Jun 2021];36(1):28-34. Disponible en: http://www.revista.portalsato.es/index.php/Revista_SATO/article/view/112/102
 100. Néstor VP. Analgesia multimodal en pacientes operadas de histerectomía abdominal. Hospital “Julio Trigo López”. Periodo 2015-2018. En: Fórum Estudiantil Ciencias Médicas [en línea]. Cuba: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2020 [citado 15 Jun 2021]. Disponible en: <http://www.forumestudiantilcienciasmedicas.sld.cu/index.php/forum/2020/paper/viewFile/7/8>
 101. Millares YT, León CES, Cruz DBS, Bautista IAL. Analgesia multimodal en adrenalectomía laparoscópica. Revista Biomédica GUENDA [en línea]. 2018 Ago [citado 19 Jun 2021];1(2):18-20. Disponible en: <http://revistaguenda.com.mx/quenda-02/quenda-02.pdf#page=20>
 102. Román Romero J, Córdova González I. Analgesia preventiva versus analgesia postoperatoria con paracetamol + ketorolaco en colecistectomía laparoscópica. Rev Mex Anest [en línea]. 2021 Mar [citado 28 Jun 2021];44(1):8-12. DOI:10.35366/97772.
 103. Barcenas Estrada F. Beneficios de la analgesia multimodal en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva. [tesis Anestesiología en línea]. México: Benemerita Universidad Autonoma de Puebla, Facultad de Medicina; 2019. [citado 2

- Jul 2021]. Disponible en:
<https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/10596>
104. De R, Llamas P, Gil JG, Ángel JR. Rehabilitación multimodal en el paciente geriátrico. En: Monografías de la AEC [en línea]. España: Asociación Española de Cirujanos; 2020 [citado 3 Jul 2021];53-56. Disponible en:
https://www.riojasalud.es/files/content/newsletter/20210521/20210521_n4.pdf#page=55
 105. Ruiz Pacheco MA. Eficacia del manejo de dolor postoperatorio con analgesia convencional vs analgesia convencional más ketamina en infusión en pacientes sometidos a cirugía traumatológica del Hospital sub regional andahuaylas entre julio 2017 – junio 2018 [tesis Anestesiología en línea]. Perú: Universidad Católica de Santa María, Facultad de Medicina Humana; 2019 [citado 3 Jul 2021]. Disponible en:
<http://tesis.ucsm.edu.pe/repositorio/handle/UCSM/9835>
 106. Abella Palacios P, Arias Amézquita F, Barsella AR, Hernández Porras B, Narazaki DK, Salomón Molina PA, et al. Control inadecuado del dolor agudo postoperatorio: prevalencia, prevención y consecuencias. Revisión de la situación en Latinoamérica. Rev Mex Anest [en línea]. 2021 Jul [citado 19 Jul 2021];44(3):190-199. DOI:10.35366/99666.
 107. López Villafañá YE. Infusión de lidocaína intravenosa como coadyuvante analgésico y ahorrador de opioides en pacientes sometidos a trasplante renal en UMAE HE# 14 IMSS. [tesis Anestesiología en línea]. México: Universidad Veracruzana, Instituto Mexicano del Seguro Social; 2020. [citado 5 Jul 2021]. Disponible en:
<https://cdigital.uv.mx/bitstream/handle/1944/50430/VillafanaLopezYaneth.pdf?sequence=1>
 108. López Torres J. Factores determinantes del tiempo y calidad de recuperación en cirugía laparoscópica ambulatoria [tesis Doctoral en Medicina en línea]. España: Universidad de Valencia, Facultad de Medicina; 2021. [citado 29 Jun 2021]. Disponible en:
<https://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/79354/TesisJaimeLopezTorres.pdf?sequence=1>
 109. Moreno Del Castillo MC, Valladares García J, Abad JJHB, Halabe Cherem J. Valoración preoperatoria en cirugía no cardíaca: un abordaje por pasos. Gac Med Mex [en línea]. 2019 Ago [citado 22 Jun 2021];155(3):298-306. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2019/gm193n.pdf>

110. Herrera Landero A, d'Hyver de las Deses C. Valoración preoperatoria del adulto mayor. Rev Fac Med [en línea]. 2018 Ago [citado 28 Jun 2021];61(4):43-55. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422018000400043&lng=es
111. López Segura M. Prevención del dolor agudo postoperatorio en cirugía oncológica de mama: comparación de opioides versus ketamina como analgesia intraoperatoria. [tesis Doctorado en Ciencias de la Salud en línea]. España: Universidad de Murcia, Escuela Internacional de Doctorado; 2020. [citado 6 Jul 2021]. Disponible en: <https://digitum.um.es/digitum/bitstream/10201/95342/1/Tesis%20doctoral%20Mirian%20L%C3%B3pez%20segura.pdf>
112. López Sánchez JR, Rivera Largacha S. Historia del concepto de dolor total y reflexiones sobre la humanización de la atención a pacientes terminales. Rev Cienc Salud [en línea]. 2018 Mayo [citado 13 Jun 2021];16(2):340-356. DOI:<https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.6773>.
113. Vidal J. Versión actualizada de la definición de dolor de la IASP: un paso adelante o un paso atrás. Rev Soc Esp Dolor [en línea]. 2020 Ago [citado 14 Jun 2021];27(4):232-233. Disponible en: https://www.resed.es/FicherosDOI/ArticuloDOI_3839.pdf
114. Moreno TS. Abordaje fitoterapéutico del dolor. [trabajo Fin de grado en Farmacia en línea]. España: Universidad Complutense, Facultad de Farmacia; 2019. [citado 18 Jun 2021]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/TANIA%20SARDON%20MORENO.pdf>
115. Paredes Brandt SE, Pazmiño Zunio JG. Satisfacción anestésica en pacientes sometidos a cirugía oncológica de mama en relación a la estrategia terapéutica usada en el manejo del dolor agudo postoperatorio en el Hospital SOLCA Quito durante el periodo julio–septiembre 2019. [tesis Anestesiología en línea]. Ecuador: Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas; 2019. [citado 28 Jun 2021]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/17247/Tesis%20Janina%20Pazmi%C3%B1o%20y%20Sebasti%C3%A1n%20Paredes.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
116. Torcal Baz M, Ventoso Mora SA. Management and treatment of pain in palliative care. Rev Clin Med Fam [en línea]. 2020 Nov [citado 14 Jun 2021];13(3):203-211. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2020000300203&lng=es.

117. Ibagón Nieto H, Erazo Muñoz M, Canizo Gutiérrez A, Álvarez Torres H, Peñuela Sánchez A, Barreto Cuervo J, et al. Protocolo de manejo analgésico en pacientes con dolor agudo en clínica colsanitas. Rev Med Sanitas [en línea]. 2018 Mar [citado 21 Jun 2021];21(1):26-38, 2018. Disponible en: https://www.unisanitas.edu.co/Revista/66/03Rev_Medica_Sanitas_21-1_Hlbagon_et_al.pdf
118. Bilbeny N. Dolor crónico en Chile. Rev Med Clín Condes [en línea]. 2019 Ago [citado 14 Jun 2021];30(6):397–406. DOI:10.1016/j.rmclc.2019.08.002
119. Margarit C. La nueva clasificación internacional de enfermedades (CIE-11) y el dolor crónico. Implicaciones prácticas. Rev Soc Esp Dolor [en línea]. 2019 Ago [citado 28 Jun 2021];26(4):209-210. Disponible en: https://www.resed.es/Ficheros/579/2/02_Editorial.pdf
120. Candil Recio FJ. Estado actual de los medicamentos con fentanilo en España. [trabajo Fin de grado en Farmacia en línea]. España: Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia; 2019. [citado 29 Jun 2021]. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/92125/CANDIL%20RECIO%2c%20FRANCISCO%20JAVIER.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
121. Varillas López MP, Posada S. Dolor Irruptivo. En: I Manual de Cuidados Paliativos de Extremadura [en línea]. España: Consejería de Sanidad y Servicios Sociales Servicio Extremeño de Salud; 2019. [citado 13 Jun 2021]. Disponible en: https://saludextremadura.ses.es/filescms/paliex/uploaded_files/CustomContentResources/MANUAL%20CUIDADOS%20PALIATIVOS%202020%20-%20version%20digital.pdf#page=73
122. Rodríguez Palma E, Granados Soto V. La percepción del dolor. Milenaria, Ciencia Y Arte [en línea]. 2020 Oct [citado 16 Jun 2021];(16):16-18. Disponible en: <http://www.milenaria.umich.mx/ojs/index.php/milenaria/article/view/136/65>
123. Quispe PP, Ledezma AA, Familiares M, Kapac PCM. Dolor crónico no oncológico. Rev Paceña Med Fam [en línea]. 2018 [citado 17 Jun 2021];7(11):5-10. Disponible en: <http://residenciamflapaz.com/Revista%20Pace%C3%B1a/Revista%2011/Revista%20pdf/4%20DOLOR%20CR%C3%93NICO%20NO%20ONCOL%C3%93GICO.pdf>
124. Kyhenthal C, López C, Elgueta F. Dexmedetomidina en dolor visceral. Rev Chil Anest [en línea]. 2020 Ago [citado 17 Jun 2021];50(0):349-354. Disponible en: <https://revistachilenadeanestesia.cl/PII/revchilanestv50n02-09.pdf>

125. Morato Gabao C, Navares López D, Pérez Martínez R, Romero de los Reyes L, Solier López L. Dolor neuropático localizado: una revisión narrativa. AMU [en línea]. 2019 Abr [citado 2 Jul 2021];1(1):139-77. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/68418/ES-MOR~1.PDF?sequence=1&isAllowed=y>
126. Fernández FM. Nuevas perspectivas del dolor en el paciente diabético. Orthotips [en línea]. 2019 Sept [citado 3 Jul 2021];15(3):171-184. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/orthotips/ot-2019/ot193f.pdf>
127. Borja Andrés, H. Valoración de la adherencia en la actividad relativa a la administración analgésica del plan de cuidados de enfermería de la cesárea. [tesis Doctorado en Cirugía en línea]. España: Universidad de Salamanca, Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía; 2020. [citado 3 Jul 2021]. Disponible en: <https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/145243/BORJA%20ANDRES%2C%20Borja.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
128. Ballester Menéndez A, Fuentes Díaz Z, López Lazo SE, Puerto Pérez T, Rodríguez Salazar O. Herramienta de evaluación del paciente con dolor posoperatorio. Rev cuba anestesiol reanim [en línea]. 2018 Ago [citado 19 Jun 2021];17(2):1-11. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-67182018000200004&lng=es
129. Vicente Herrero MT, Delgado Bueno S, Bandrés Moyá F, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Capdevilla García L. Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios Rev Soc Esp Dolor [en línea]. 2018 Jul [citado 19 Jun 2021];25(4):228-236. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462018000400228&lng=es.
130. Planella Buch L, Suñer Soler R, Escalada Roig FX, Fontquerni Gorchs A, Obiols González A, Armero Garrigós E. Assessment of pain in the area of out-of-hospital emergencies in Catalonia. Rev Soc Esp Dolor [en línea]. 2018 Abr [citado 22 Jun 2021];25(2):66-69. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462018000200066&lng=es.
131. González Estavillo AC, Jiménez Ramos A, Rojas Zarco EM, Velasco Sordo LR, Chávez Ramírez MA, Coronado Ávila SA. Correlation between one-dimensional scales used in postoperative pain measurement. Rev Mex Anest [en línea]. 2018 Mar [citado 22 Jun

- 2021];41(1):7-14. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2018/cma181b.pdf>
132. Carrillo Torres O, Camacho Vacherón V. Blancos terapéuticos en dolor postoperatorio. Rev Mex Anest [en línea]. 2019 Sept [citado 23 Jun 2021];42(3):217-220. Disponible en: http://pain-out.med.uni-jena.de/sites/painout/files/MexicanRecommendationsInRevistaMexicanaDeAnestesiologia_CMA19-3-Domi%202.pdf#page=79
 133. Cabrera MC. Redefiniendo dolor agudo postoperatorio: dolor incisional. Rev El Dolor [en línea]. 2018 Jun [citado 20 Jun 2021];69(28):26-30. Disponible en: https://www.ached.cl/upfiles/revistas/documentos/5bf68532dacc7_revisiones_bibliograficas_69.pdf
 134. Colindres YCR. Intensidad del dolor agudo postoperatorio y la satisfacción del paciente en el manejo del dolor. [tesis Medico y Cirujano en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2018. [citado 21 Jun 2021]. Disponible en: <http://bibliomed.usac.edu.gt/tesis/pre/2018/102.pdf>
 135. Mendoza Navarrete SV, Cedeño de la Torre LB, Cevallos Briones ET, Almeida Almeida GA, Muñoz Moreira RA, García Loo GY. Técnicas analgésicas para el control del dolor postoperatorio. RECIMUNDO [en línea]. 2019 Ene [citado 21 Jun 2021];3(1):1464-1495. Disponible en: <https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/425/495>
 136. Ramírez López GL, López García NC, Moreira Simbaña CC, Briones Fajardo JM. Control del dolor postquirúrgico. RECIAMUC [en línea]. 2019 Abr [citado 4 Jul 2021];3(2):712-724. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/363/376>
 137. Yoo JS, Ahn J, Buvanendran A, Singh K. Analgesia multimodal en el manejo del dolor después de la cirugía de columna. Journal of spine surgery (Hong Kong) [en línea]. 2019 Sept [citado 20 Jun 2021];5(Suppl 2):S154–S159. DOI: <https://doi.org/10.21037/jss.2019.05.04>
 138. Villegas Sotelo E. Analgésicos no opioides. Rev Mex Anest [en línea]. 2018 Sept [citado 22 Jun 2021];42(3):1-3. Disponible en: https://c82446a6-6059-410d-974a-6d592dbc6c4c.filesusr.com/ugd/c544fb_76f418f6e2374d50b24eccaa666fcbf1.pdf
 139. Pérez Atilano TA. Anestesia libre de opioides. [tesis Anestesiología en línea]. México: Universidad Autónoma de Aguascalientes, Centro de Ciencias de la Salud; 2018. [citado 23 Jun 2021]. Disponible en:

<http://bdigital.dgse.uaa.mx:8080/xmlui/bitstream/handle/11317/1486/426131.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

140. Esteban MÁC. Dolor postoperatorio. Revista para profesionales de la salud [en línea]. 2021 Ene [citado 22 Jun 2021];4(35):86-99. Disponible en: <https://www.npunto.es/content/src/pdf-articulo/6026654dc0a5dart5.pdf>
141. Benites Romero GJ. Evaluación del dolor postoperatorio y control de la analgesia postoperatoria de los pacientes hospitalizados en el Hospital de Apoyo II-Sullana enero a febrero de 2018. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Perú: Universidad Nacional de Piura, Facultad de Ciencias de La Salud, Escuela Profesional de Medicina; 2018. [citado 25 Jun 2021]. Disponible en: <https://repositorio.unp.edu.pe/bitstream/handle/UNP/1172/CIE-BEN-ROM-18.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
142. Rascón Martínez DM, Castellanos Olivares A. Recomendaciones analgésicas en el perioperatorio del adulto mayor. Rev Mex Anest [en línea]. 2019 Sept [citado 22 Jun 2021];42(3):175-179. Disponible en: https://c82446a6-6059-410d-974a-6d592dbc6c4c.filesusr.com/ugd/c544fb_d237aecec06b4ca089e349d83a7862f8.pdf
143. Vásquez Márquez PI, Castellanos Olivares A. La fragilidad del paciente geriátrico como un indicador de riesgo para complicación postoperatoria. Rev Mex Anest [en línea]. 2018 Jun [citado 28 Jun 2021];41(Suppl: 1):53-57. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2018/cmas181t.pdf>
144. Corgozinho MM, Barbosa LO, Araújo IPD, Araújo GTFD. Dolor y sufrimiento desde la perspectiva de la atención centrada en el paciente. Revista Bioética [en línea]. 2020 Jun [citado 19 Jun 2021];28:249-256. Disponible en: <https://www.scielo.br/bioet/a/3tJx6369mSFQDc3DXy5F8jM/?lang=es&format=pdf>
145. Zaslansky R, Chapman CR, Meissner W. ¿Qué se puede hacer para mejorar el manejo del dolor perioperatorio? Rev Mex Anest [en línea]. 2019 Sept [citado 4 Jul 2021];42(3):149-152. Disponible en: https://c82446a6-6059-410d-974a-6d592dbc6c4c.filesusr.com/ugd/c544fb_ea881321a329494c86cf4a6c2388b25f.pdf
146. Vargas Aguilar DM, Bañuelos Ortiz E, Cortés Martínez LA, Martínez Nápoles AR, Romero Luna DI, Guevara Valerio H, et al. Estimación de la prevalencia, intensidad del dolor postoperatorio y satisfacción de los pacientes postoperados del Hospital Ángeles Lomas. Acta Médica Grupo Ángeles [en línea]. 2019 Sept [citado 5 Jul 2021];18(2):133-139. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/COMPLETOS/actmed/2020/am202.pdf#page=15>

APÉNDICE

Apéndice A

Tabla 1 Matriz del tipo de artículos utilizados según tipo de estudio

Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
Todos los artículos utilizados	Sin filtro	360
Artículos utilizados	-----	146
Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados	("Dolor post operatorio" AND "analgesia multimodal" [DeCS]) ("Postoperative pain" AND "Multimodal Analgesia" [Mesh])	6
Revisión sistemática de estudio de cohorte	("Analgesia multimodal" [DeCS]) ("Multimodal Analgesia" [Mesh])	1
Estudios transversales	("Dolor post operatorio" AND "analgesia multimodal" [DeCS]) ("Postoperative pain" AND "Multimodal Analgesia" [Mesh])	7
Estudios experimentales	("Dolor" AND "analgesia multimodal" [DeCS]) ("farmacocinética" AND "analgésicos" [DeCS]) ("farmacodinámica" AND "analgésicos" [DeCS]) ("pain" AND "Multimodal Analgesia" [Mesh]) ("Pharmacokinetics" AND "analgesic" [Mesh]) ("Pharmacodynamic" AND "analgesic" [Mesh])	11
Estudios analíticos	("Analgesia multimodal" [DeCS]) ("Multimodal Analgesia" [Mesh])	2
Cohorte	("Dolor post operatorio" AND "analgesia multimodal" [DeCS]) ("Postoperative pain" AND "Multimodal Analgesia" [Mesh])	5
Casos y controles	("Dolor post operatorio" AND "analgesia multimodal" [DeCS]) ("Postoperative pain" AND "Multimodal Analgesia" [Mesh])	1
Estudios descriptivos correlacionales	("Dolor" AND "analgesia multimodal" [DeCS]) ("pain" AND "Multimodal Analgesia" [Mesh])	13
Estudio de consumo	("Analgesicos" [DeCS]) ("Analgesic" [Mesh])	1
Estudio de innovación tecnológica	("Dolor post operatorio" [DeCS]) ("Postoperative pain" [Mesh])	1
Opinión de expertos	("Dolor" AND "analgesia multimodal" [DeCS]) ("Dolor post operatorio" [DeCS]) ("pain" AND "Multimodal Analgesia" [Mesh]) ("Postoperative pain" [Mesh])	7
Reporte de caso	("Analgesia multimodal" [DeCS]) ("Multimodal Analgesia" [Mesh])	1

Tabla 1 Matriz del tipo de artículos utilizados según tipo de estudio (continuación)

Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
Literatura gris	-----	
Revisión bibliográfica	("Analgesia multimodal" [DeCS]) ("Dolor post operatorio" [DeCS]) ("Adulto" AND "Adulto mayor" [DeCS]) ("farmacocinética" AND "analgésicos" [DeCS]) ("farmacodinámica" AND "analgésicos" [DeCS]) ("Multimodal Analgesia" [Mesh]) ("Postoperative pain" [Mesh]) ("Adult" AND "Aged" [Mesh]) ("Pharmacokinetics" AND "analgesic" [Mesh]) ("Pharmacodynamic" AND "analgesic" [Mesh])	90

Fuente: elaboración propia tomado de: García C, Vásquez M, Rodas M, Morales A, López M, López M, Jovián J, et al. Guía de formato y estilo para monografía. Guatemala; 2020.

Apéndice B

Tabla 2 Matriz de Tesis

Tema de tesis	Acceso	Localización (en línea)	Total de libros en biblioteca	Número de documentos utilizados
Intensidad del dolor agudo postoperatorio y la satisfacción del paciente en el manejo del dolor	Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas	http://bibliomed.usac.edu.gt/tesis/pre/2018/102.pdf	12	1
Respuesta hiperglicémica inducida por corticoides y manejo intervencionista de dolor. Estudio de Cohorte.	Universidad Autónoma de Bucaramanga Facultad de Medicina	https://repository.unab.edu.co/bitstream/handle/20.500.12749/7140/2020_Tesis_Estefania_Torres_Martinez.pdf?sequence=1&isAllowed=y	2	1
Efectividad de la analgesia multimodal preventiva usando la vía neuroaxial y sistémica para el manejo de dolor agudo postoperatorio agudo en cirugía ortopédica.	Universidad Dr. José Matías Delgado Facultad de Ciencias de la Salud	http://www.redicces.org.sv/jspui/handle/10972/3127	137	1
Efectividad de la analgesia multimodal en el control del dolor posterior a colecistectomía abierta en HEODRA-leon, enero-octubre, 2019	Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua UNAN- LEÓN Facultad de Ciencias Médicas	http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/handle/123456789/7622	20	1
Eficiencia de la analgesia multimodal en el manejo del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugías ortopédicas electivas en el HEODRA marzo - agosto 2019.	Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua UNAN- León Facultad de Ciencias Médicas	http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/handle/123456789/7616	20	1
Eficacia del manejo de dolor postoperatorio con analgesia convencional vs analgesia convencional más ketamina en infusión en pacientes sometidos a cirugía traumatólogica del hospital sub regional andahuaylas entre julio 2017 – junio 2018	Universidad Católica de Santa María Facultad de Medicina Humana	http://tesis.ucsm.edu.pe/repositorio/handle/UCSM/9835	209	1

Tabla 2 Matriz de Tesis (continuación)

Tema de tesis	Acceso	Localización (en línea)	Total de libros en biblioteca	Número de documentos utilizados
Beneficios de la analgesia multimodal en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva	Benemérita Universidad Autónoma de Puebla Facultad de Medicina	https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/10596	125	1
Uso excesivo de acetaminofén y su efecto hepatotóxico en personas recurrentes a la automedicación	Universidad de Guayaquil Facultad de Ciencias Químicas	http://repositorio.ug.edu.ec/handle/reduq/50936	283	1
Valoración de la adherencia en la actividad relativa a la administración analgésica del plan de cuidados de enfermería de la cesárea	Universidad de Salamanca, Facultad de Medicina	https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/145243/BO_RJA%20ANDRES%2C%20Borja.pdf?sequence=1&isAllowed=y	142	1
Estado actual de los medicamentos con fentanilo en España.	Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia	https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/92125/CANDIL%20RECIO%2c%20FRANCISCO%20JAVIER.pdf?sequence=1&isAllowed=y	1751	1
Evaluación del dolor postoperatorio y control de la analgesia postoperatoria de los pacientes hospitalizados en el Hospital de Apoyo II-Sullana Enero a Febrero de 2018	Universidad Nacional de Piura, Facultad de Ciencias de La Salud	https://repositorio.unp.edu.pe/bitstream/handle/UNP/1172/CIE-BEN-ROM-18.pdf?sequence=1&isAllowed=y	15	1
Estudio de utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en pacientes con artritis reumatoide y falla renal en una E.P.S en Colombia.	Universidad Nacional de Colombia Sede Bogotá, Facultad de Ciencias	https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/63979	1030	1
Lidocaína en perfusión continua intravenosa para la disminución del consumo de opioides en colecistectomía laparoscópica	Universidad Veracruzana, Hospital Regional de Alta Especialidad ISSSTE	https://cdigital.uv.mx/bitstream/handle/1944/50505/MendezMorgadoMarconi.pdf?sequence=1	127	1

Tabla 2 Matriz de Tesis (continuación)

Tema de tesis	Acceso	Localización (en línea)	Total de libros en biblioteca	Número de documentos utilizados
Dolor crónico y propiocepción	Universitat De Les Illes Balears, Departament De Enfermeria Y Fisioteràpia	https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/150360/Mingorance_Rubi%20Jos%20Antonio.pdf?sequence=1&isAllowed=y	3470	1
Canales de calcio y dolor: Investigación del mecanismo de acción de la pregabalina sobre la neurotransmisión	Universidad de Barcelona, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud	https://www.tdx.cat/handle/10803/668170#page=55	1761	1
Evaluación de la farmacodinamia de Carisoprodol en voluntarios sanos y su relación con las características farmacocinéticas. Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego frente a placebo	Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina	https://eprints.ucm.es/id/eprint/44364/1/T39174.pdf	202	1
Eficacia analgésica de fentanilo comparado con tramadol asociado a ketorolaco en pacientes post operación cesarea en el Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé año 2018	Universidad Inca Garcilaso de la Vega, Facultad de Ciencias Farmacéuticas Y Bioquímica	http://168.121.45.184/bitstream/handle/20.500.11818/2584/Tesis%20de%20la%20Cruz%20Hernandez%20Gerson-%20Durand%20Carrera%20Pershing.pdf?sequence=3&isAllowed=y	149	1
Prevención del Dolor Agudo Postoperatorio en Cirugía Oncológica de Mama: Comparación de Opioides versus Ketamina como Analgesia Intraoperatoria	Universidad de Murcia, Escuela Internacional de Doctorado	https://digitum.um.es/digitum/bitstream/10201/95342/1/Tesis%20doctoral%20Mirian%20L%C3%B3pez%20segura.pdf	165	1
Infusión de lidocaína intravenosa como coadyuvante analgésico y ahorrador de opioides en pacientes sometidos a trasplante renal en UMAE H. E. #14 IMSS	Universidad Veracruzana, Instituto Mexicano del Seguro Social	https://cdigital.uv.mx/bitstream/handle/1944/50430/Villafan%20LopezYaneth.pdf?sequence=1	265	1

Tabla 2 Matriz de Tesis (continuación)

Tema de tesis	Acceso	Localización (en línea)	Total de libros en biblioteca	Número de documentos utilizados
Satisfacción anestésica en pacientes sometidos a cirugía oncológica de mama en relación a la estrategia terapéutica usada en el manejo del dolor agudo postoperatorio en el Hospital Solca Quito durante el periodo julio – septiembre 2019.	Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas	http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/17247/Tesis%20Janina%20Pazmi%20y%20Sebasti%20a1n%20Paredes.pdf?sequence=1&isAllowed=y	87	1
Nivel de sedación en bloqueo peridural: dexmedetomidina versus clonidina	Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Facultad de Medicina	http://ninive.uaslp.mx/xmlui/bitstream/handle/i/5841/TesisE.FM.2017.Nivel.Garc%20ada.pdf?sequence=3&isAllowed=y	21	1
Síntesis y caracterización fisicoquímica de un sistema polimérico de gelatina tipo B, para liberación controlada de ketamina	Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Medicina	http://148.215.1.182/handle/20.500.11799/105223	16	1
Estudio químico y computacional del acetaminofén	Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales	http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/13213/ultima%206-02-2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y	36	1
Factores determinantes del tiempo y calidad de recuperación en cirugía laparoscópica ambulatoria	Universidad de Valencia, Facultad de Medicina	https://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/79354/TesisJaimeLopezTorres.pdf?sequence=1	92	1
Eficacia de la analgesia multimodal para manejo del dolor post operatorio con infiltración local de Bupivacaína al 0.5% + Epinefrina en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el HEALF periodo de noviembre del 2019 a enero 2020	Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Facultad de Ciencias Médicas	https://repositorio.unan.edu.ni/13909/1/Anielka%20Sandres%20Huete.pdf	33	1

Tabla 2 Matriz de Tesis (continuación)

Tema de tesis	Acceso	Localización (en línea)	Total de libros en biblioteca	Número de documentos utilizados
Anestesia libre de opioides	Universidad Autónoma de Aguascalientes, Centro de Ciencias de la Salud	http://bdigital.dgse.uaa.mx:8080/xmlui/bitstream/handle/11317/1486/426131.pdf?sequence=1&isAllowed=y	10	1
Abordaje fitoterapéutico del dolor	Universidad Complutense, Facultad de Farmacia	http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/TANIA%20SARDON%20MORENO.pdf	674	1

Fuente: elaboración propia tomado de: García C, Vásquez M, Rodas M, Morales A, López M, López M, Jovián J, et al. Guía de formato y estilo para monografía. Guatemala; 2020.

Apéndice C

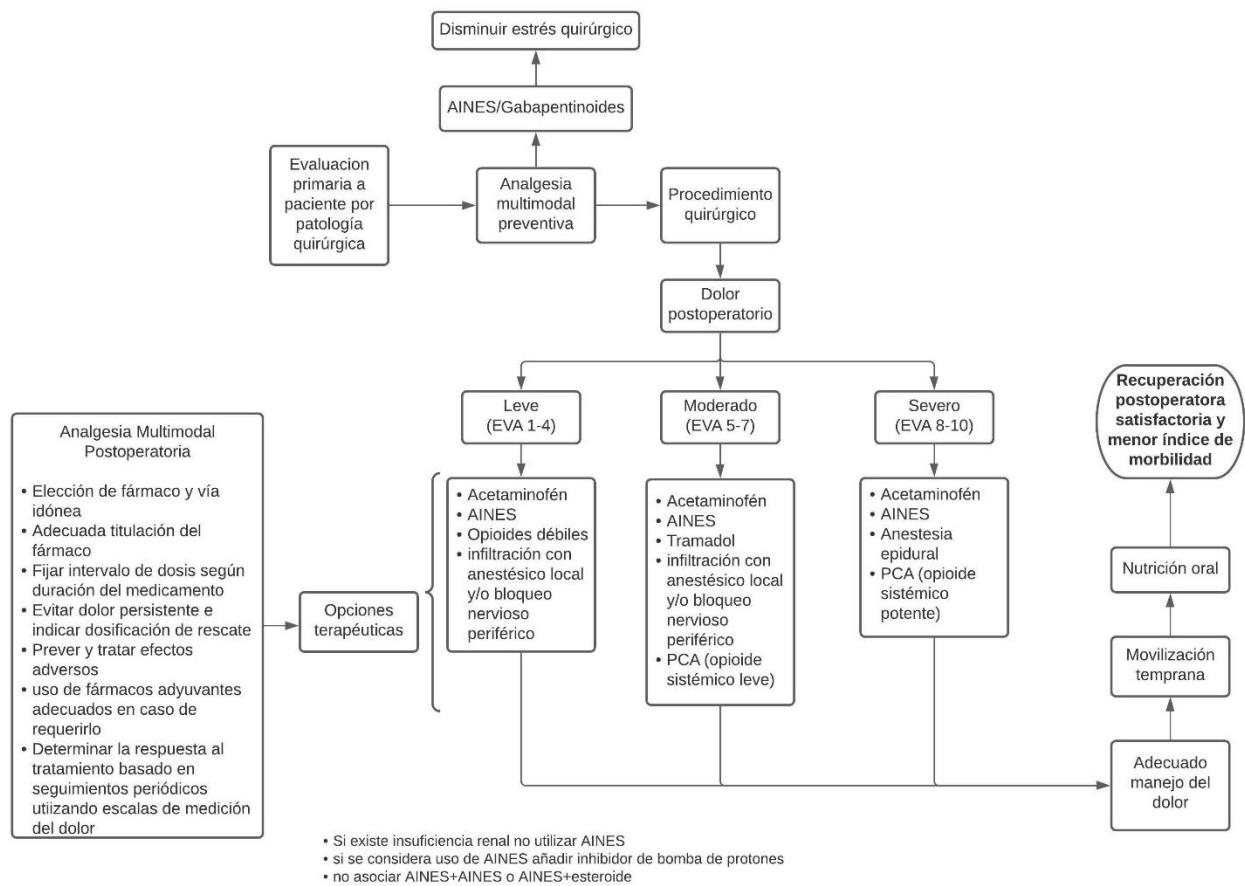
Tabla 3 Matriz de datos de buscador, base de datos y términos utilizados

Buscador lógico	Términos utilizados y operadores
Google Académico	"Analgesia multimodal"
	"Dolor"
	"Fisiopatología" AND "Dolor"
	"Dolor post operatorio"
	"Analgésicos"
	"Farmacocinética" AND "analgésicos"
	"Farmacodinámica" AND "analgésicos"
	"Adulto" AND "adulto mayor"
Base de datos	
Pubmed	MeSH Terms: Multimodal Analgesia; pain
	MeSH Terms: Pain; Physiopathology
	MeSH Terms: Pain; Postoperative
	MeSH Terms: Multimodal Analgesia; Postoperative pain
	MeSH Terms: Analgesics; Pharmacokinetics
	MeSH Terms: Analgesics; Pharmacodynamic
	MeSH Terms: Adult; Aged
Scielo	"Analgesia multimodal"
	"Dolor"
	"Fisiopatología" AND "Dolor"
	"Dolor post operatorio"
	"Analgésicos"
	"Farmacocinética" AND "analgésicos"
	"Farmacodinámica" AND "analgésicos"
	"Adulto" AND "adulto mayor"

Fuente: elaboración propia tomado de: García C, Vásquez M, Rodas M, Morales A, López M, López M, Jovían J, et al. Guía de formato y estilo para monografía. Guatemala; 2020.

Apéndice D

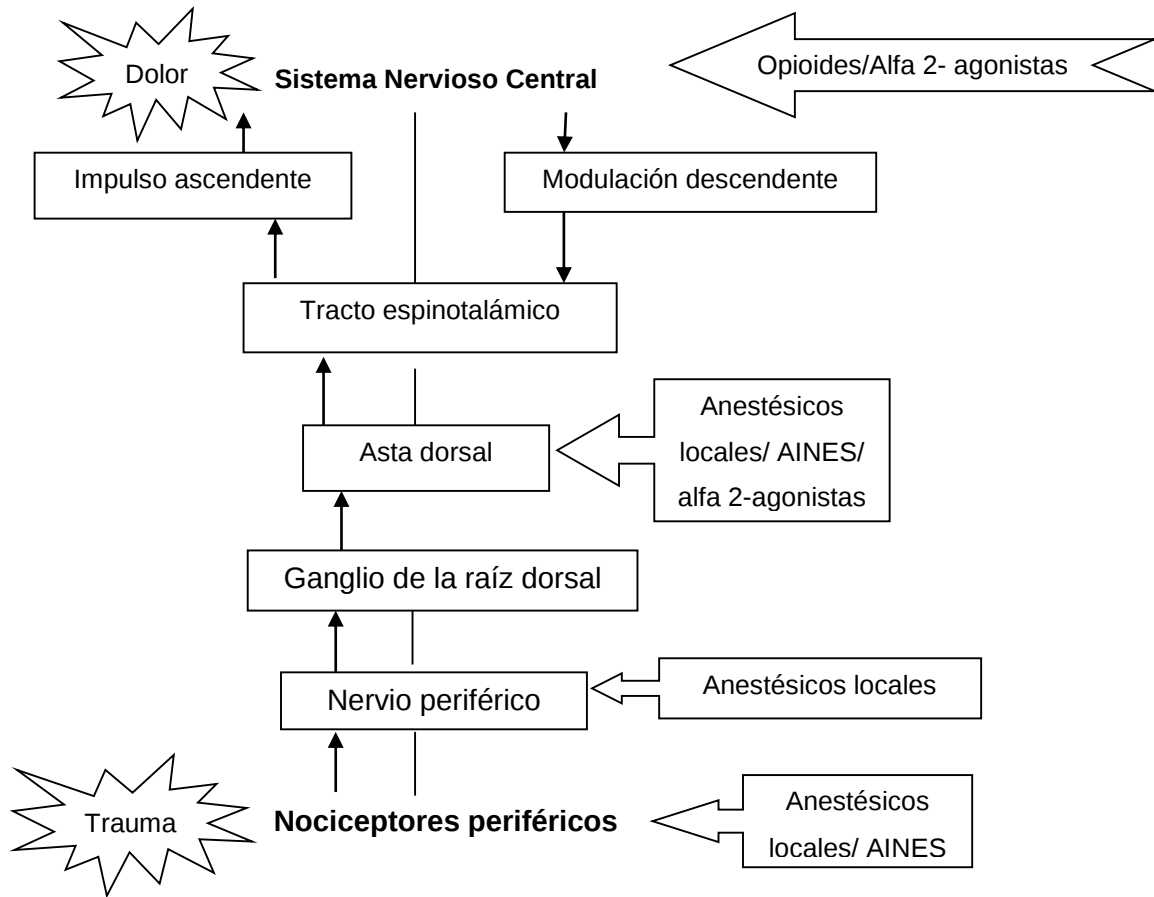
Algoritmo 1 Analgesia multimodal en el tratamiento del dolor postoperatorio



Fuente: elaboración propia

Apéndice E

Diagrama 1 Vías del dolor y Analgesia multimodal



Fuente: elaboración propia

Apéndice F

Siglarío

Siglas	Significado
AA	Ácido araquidónico
μ	Mu
5-HT	5-hidroxitriptamina (Serotonina)
5-HT2	Receptor de 5-hidroxitriptamina
AINES	Antiinflamatorio no esteroideo
AL	Anestésicos Locales
AM	Analgesia multimodal
APS	American Pain Society (Sociedad Americana del Dolor)
ASA	American Society of Anesthesiologists (Sociedad Americana de Anestesiología)
ASRA	Sociedad Americana de Anestesia Regional y Medicina del Dolor
BCNP	Bloqueos continuos de nervio periférico
CAD	Cuestionario de afrontamiento ante el dolor crónico
CD11b	Integrina
CD62L	L-selectina
CD62P	P-selectina
CDE	Cuestionario de dolor en español
CI	Clearance (Aclaramiento)
CIE-11	Clasificación Internacional de Enfermedades
CMA	Cirugía mayor ambulatoria
Cmax	Plasma máximo concentración
COX	Ciclooxygenasa
CSDV	Canales de sodio dependientes de voltaje
CYP	Citocromo P450
CYP1A2	Citocromo P450 1A2
CYP2C19	Citocromo P450 2C19
CYP2D6	Enzima del complejo enzimático del citocromo P450
CYP3A4	Citocromo P450 3A4
DeCS	Descriptores en Ciencias de la Salud
DI	Dolor irruptivo
DN	Dolor neuropático
DN4	cuestionario Douleur Neuropathique-4 items
DPO	dolor postoperatorio
EA	Analgesia epidural
EAS	Efectos adversos
EC	Escala categórica

EN	Escala numérica
ENA	escala numérica análoga
ERAS	Enhance Recovery After Surgery (Mejor Recuperación Postoperatoria)
EVA	Escala analógica visual
EVERA	escala verbal análoga
FC	Frecuencia cardíaca
FDA	Food and Drug Administration (Administración de Medicamentos y Alimentos)
FR	Frecuencia respiratoria
g/d	Gramo por día
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GX	Glicina xilidida
h	Horas
IASP	Asociación Internacional para el Estudio del Dolor
IL	Interleucina
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IV	Vía Intravenosa
kg	Kilogramo
kg/h	kilogramo/hora
L	Litro
L/h	litro/hora
L/kg	litro/kilogramo
L/min	Litros/minuto
LANSS	The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
LAT	Transportadores de L-aminoácido
LIA	Analgesia de infiltración local
m/ml	metro/mililitro
MAO	Monoaminoxidasa
mcg/ml	microgramo/ml
MEGX	Monoetil-glicin-xilidida
Mesh	Medical Subject Headings
mg	Miligramo
mg/d	Miligramo por día
mg/kg	Miligramo por kilogramo
mg/kg/h	miligramo/kilogramo/hora
mg/l	miligramo/litro
mg/mL	miligramo/mililitro
ml/Kg/min	miligramo/kilogramo/minuto
MPQ	Cuestionario de dolor de McGill
Na⁺	Sodio
NE	Norepinefrina
ng/ml	nanogramo/mililitro
NMDA	N-metil de aspartato
NO	Óxido nítrico
NPQ	The neuropathic pain questionnaire

ODV	O-desmetilvenlafaxina
OIH	Hiperalgesia aguda inducida por opioides
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORAE	Opioid related adverse event (Evento adverso relacionado con opioides)
PADIS	Se refiere a la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos 2018 “Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU” (PADIS guidelines).
PCA	Analgesia controlada por el paciente
PG	Prostaglandinas
Pg	Paciente geriátrico
PGG2	Prostaglandina G2
PGH2	Prostaglandina H2
pKa	Logaritmo negativo en base 10 de la constante de disociación ácida (Ka) de una solución
PKC	Proteína quinasa C
PLA2	Fosfolipasa A2
PRM	Programas de rehabilitación multimodal
RO	Receptor opiáceo
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Periférico
t_{1/2}	Vida media plasmática
TA	Tensión Arterial
TCA	Antidepresivo tricíclico
TRP	Potencial de receptor transitorio
WHYMPI	Inventario multidimensional del dolor de West Haven Yale
δ	Delta
K	Kappa
µg/d	Microgramo por día
µg/kg/h	Microgramo/kilogramo/hora