

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
DEPARTAMENT DE CIRUGIA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIRUGIA**

**CÁTEDRA EXTRAORDINARIA DEL DOLOR
UAB-IMAS MENARINI**



Universitat Autònoma de Barcelona

**TESIS DOCTORAL
ANALGESIA INTRA Y POSTOPERATORIA PROLONGADA
MEDIANTE FENTANILO PERCUTÁNEO
EN ARTRODESIS DE COLUMNA TÓRACO LUMBAR**

**María Enriqueta Barrera Álvarez
2012**



Universitat Autònoma de Barcelona

Director de la Tesis:

Dra. Margarita Puig Riera de Conías

MARGARITA PUIG RIERA DE CONÍAS, Profesor Titular de Anestesiología del Departamento de Cirugía de la Universitat Autònoma de Barcelona y Adjunct Associate Professor of Anesthesiology en el Dept de Anesthesiology del New York University Medical Center de EEUU,

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado “Analgesia Intra y Postoperatoria Prolongada Mediante Fentanilo Percutáneo en Artrodesis Tóraco Lumbar” presentado por María Enriqueta Barrera Álvarez para optar al grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Barcelona, ha sido realizado bajo mi dirección y está en condiciones de ser presentado para su lectura y defensa ante el tribunal correspondiente.

Para que conste y tenga los efectos que corresponda, firmo el presente documento en Barcelona, a 17 de Septiembre de 2012

A handwritten signature in blue ink, reading 'Margarita Puig Riera de Conías', is located at the bottom center of the page.

Dedicado a mis padres, a Jesús, Eduardo e Ignacio

AGRADECIMIENTOS

A Margarita, por haber aceptado dirigir esta tesis, pero principalmente por su gran curiosidad y criterio científico del que he recogido “algo”. Pero sus valores de gran humanidad han sido los que más he asimilado. Gracias porque me has brindado tu amistad.

Quiero agradecer a todos los compañeros del servicio de anestesiología su apoyo mientras realizaba la tesis.

Gracias a Sergi Mojal por su ayuda y orientación estadística.

Mi agradecimiento a la Fundación IMIM por su subvención para la finalización de la tesis doctoral (gastos de impresión).

Gracias a laboratorios Vita por colaborar con la aportación del ketorolaco (Droal^R) en su presentación intravenosa. Gracias a laboratorios Janssen Pharmaceutica (ahora Janssen-Cilag) por proporcionarme los parches placebo.

Quiero agradecer a Ernesto Casals por guiar mis primeros pasos en la anestesiología. Y a Vicente L. Planella porque en las dificultades creyó en mi competencia.

Muy especialmente quiero dar las gracias a mi padre porque ha sido un ejemplo de trabajo, científico y porque en las muchas circunstancias adversas siempre resistió con ánimo. “Ha sido un placer tu compañía”. También quiero agradecer a mi madre y mis hermanos, ¡que buen equipo habíamos formado!

Gracias a Jesús, mi marido, que me ha animado durante la larga temporada en que debía estar trabajando en la tesis.

Índice

1.- Introducción	1
1.1. Dolor postoperatorio, definición y prevalencia	1
1.2. Transmisión nociceptiva	4
1.2.1. Receptores periféricos del dolor y tipos de estímulos sensoriales	5
1.2.2. Neuronas aferentes sensoriales primarias	6
1.2.3. Transmisión de la señal nociceptiva en las neuronas aferentes primarias: Canales iónicos	7
1.2.4. El asta dorsal de la médula espinal: neuronas, transmisores y moduladores que participan en la transmisión/modulación nociceptiva	10
1.2.5. Proyecciones espinales a centros superiores	13
1.3. Modulación / integración de la señal nociceptiva a nivel espinal	15
1.3.1. Grupos celulares	15
1.3.2. Las vías serotoninérgicas	16
1.3.3. Sistema noradrenérgico	17
1.4. El sistema opioide endógeno	18
1.5. Reacción inflamatoria local inducida por una lesión tisular periférica: Activación de los nociceptores	23
1.5.1. Sensibilización central	24
1.5.2. Hiperalgnesia y alodinia	26
1.6. Consecuencias de la lesión quirúrgica	27
1.6.1. Sensibilización nociceptiva por cirugía	27
1.6.2. Respuesta neuro-humoral a la lesión quirúrgica	28
1.6.3. Consecuencias del tratamiento insuficiente del dolor postoperatorio	29
1.6.4. Dolor crónico postquirúrgico	30
1.6.5. Influencia del tipo de anestesia sobre la intensidad y duración del dolor postoperatorio	32
1.6.6. Anestesia total endovenosa utilizando el remifentanilo como anestésico principal. Hiperalgnesia opioide	33
1.6.7. Fármacos antihiperalgnesicos	35
1.7. Tratamiento del dolor agudo postoperatorio. Analgesia multimodal o balanceada	38
1.7.1. Analgésicos anti-inflamatorios no esteroides (AINE). Farmacología del ketorolaco	39
1.7.2. Fármacos antitérmico-analgésicos	41
1.7.3. Anestésicos locales y co-analgésicos	42

1.8. Analgésicos opioides	42
1.8.1. Efectos farmacológicos de los opioides	44
1.8.2. Farmacocinética de los opioides. Vías y modos de administración	46
1.8.3. Utilización terapéutica de los opioides	47
1.9. Analgésicos opioides utilizados durante el postoperatorio en el presente estudio	47
1.9.1. Fentanilo y fentanilo transdérmico	48
1.9.2. Cinética del fentanilo transdérmico	51
1.9.2. Tramadol	56
1.9.3. Morfina	57
1.10. Vías y modos de administración de los analgésicos en el postoperatorio	58
1.10.1. Analgesia Controlada por el Paciente	61
1.11. Pautas y protocolos de tratamiento en analgesia postoperatoria	62
1.12. Características del dolor postoperatorio en cirugía de artrodesis columna protocolos de tratamiento	63
1.13. Justificación del estudio	65
2.- Hipótesis de trabajo y objetivos del estudio	67
3.- Material y método	69
3.1. Diseño	69
3.2. Determinación del tamaño de la muestra	69
3.3. Criterios de selección	70
3.3.1. Criterios de inclusión	70
3.3.2. Criterios de exclusión	70
3.4. Protocolo del estudio	71
3.4.1. Periodo Basal	73
Visita pre-operatoria en dispensario	73
Reclutamiento. Consentimiento informado y aleatorización	73
Variables registradas en el dispensario	73
3.4.2. Visita preoperatoria (noche antes de la intervención)	74
Dosificación de la medicación y tiempo de la aplicación parche	74
Inicio del tratamiento: colocación parche	76
3.4.3. Periodo pre-operatorio inmediato	76
3.4.4. Periodo intraoperatorio	77
Inducción de la anestesia general	77
Mantenimiento de la anestesia quirúrgica y reversión – extubación	78
Variables registradas de la fase quirúrgica	81

3.4.5. Periodo postoperatorio <i>inmediato</i> en la Unidad de Reanimación Post Anestésica	81
Constantes vitales, sedación y evaluación del dolor	81
Pauta analgesia postoperatoria en URPA	82
Evaluación de los efectos indeseables y el estado de vigilia/sedación	82
Variables en URPA	83
3.4.6. Postoperatorio <i>tardío</i> en la Unidad de Hospitalización	84
Pauta de analgesia en la Unidad de Hospitalización	84
Variables registradas en la Unidad Hospitalización	85
3.4.7. Niveles de fentanilo en plasma	85
3.5. Resumen de las variables del estudio y tiempos de evaluación	86
3.6. Recuerdo intraoperatorio, analgesia, satisfacción y días hospitalización	87
3.7. Análisis estadístico	87
4.- Resultados	89
4.1. Visita Pre-operatoria de Anestesiología (Dispensario)	89
Características demográficas y ASA	89
Constantes vitales y espirometría basales	90
Patología espinal motivo de la intervención, sintomatología y tipo de dolor	90
Analgesia previa a la cirugía	91
Reclutamiento	93
4.2. Colocación del parche (Tiempo 0)	93
4.3. Preoperatorio inmediato (PRE-OP)	93
Evaluación de las constantes vitales, espirometría y sedación	93
4.4. Intraoperatorio	95
4.4.1. Inducción de la anestesia general	95
Requerimientos de propofol	95
Constantes vitales y BIS	96
4.4.2. Periodo de mantenimiento de la anestesia	98
Registro intraoperatorio de las constantes vitales y del BIS	99
Requerimientos de remifentanilo	102
4.4.3. Efectos indeseables: Requerimientos de sustancias vasoactivas y otros fármacos	104
4.4.4. Reversión-extubación. Tiempo de despertar	105
4.5. Postoperatorio inmediato en URPA	106
4.5.1. Ingreso- primera hora en URPA: Constates vitales, sedación e intensidad del dolor	106

4.5.2. Ingreso- primera hora en la URPA: Requerimientos de analgésicos	111
4.5.3. Seguimiento en URPA	112
Constantes vitales, espirometría	112
Sedación	115
Intensidad y alivio del dolor	118
Requerimientos de analgésicos	124
4.5.4. Alta de la URPA: Orientación y vigilia/sedación	127
4.5.5. Niveles plasmáticos de fentanilo	128
4.6. Postoperatorio tardío en la Unidad de Hospitalización	129
4.6.1 Constantes vitales, espirometría y nivel de sedación	129
4.6.2. Intensidad y alivio del dolor	133
4.6.3. Requerimientos analgésicos en UH	137
4.7. Resumen de los requerimientos totales de analgésicos (URPA + UH)	140
4.8. Efectos indeseables postoperatorios	141
4.9. Retirada del de parche fentanilo y fin del estudio. Protocolo de analgesia	145
4.10. Encuesta fin de tratamiento: recuerdo intra-operatorio, calidad del sueño y de la analgesia. Tiempo de hospitalización	148
4.11. Resumen de los resultados	151
5.- Discusión	153
6.- Conclusiones	189
7.- Bibliografía	191
Anexos	212
1. Escala de sedación de Ramsay	212
2. Registro intraoperatorio de constantes vitales	212
3. Hoja de recogida de datos en la URPA	213
4. Efectos indeseables	213
5. Evaluación del nivel de conciencia	214
6. Escala Categórica Numérica	215
7. Escala Categórica de Alivio del Dolor	215
8. Hoja de recogida de datos en la Unidad de Hospitalización	215

ABREVIACIONES

a.a., aminoácidos

ACTH, hormona adreno corticotropa

ADME, asta dorsal de la médula espinal

AINE, analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos

AMPA, ácido propiónico amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol

ATP, adenosina-trifosfato

BIS, índice bi-espectral

BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro

CaMKII, calmodulina

CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina

CRH, hormona liberadora de la corticotropina

COX, ciclooxigenasa

GPCR receptores acoplados a proteínas G

CREB, elemento de unión de la respuesta del AMP cíclico

CRF, factor liberador de la corticotrofina

DCPQ, dolor crónico post-quirúrgico

PID, diferencia intensidad del dolor (*en inglés Pain Intensity Difference*)

EA, efectos adversos

ECAD, Escala Categórica de Alivio del Dolor

ECG, electrocardiograma

ECN, Escala Categórica Numérica

ERK, cinasa regulada por señal extracelular

EVA, escala visual analógica

FC, frecuencia cardíaca

FDA, *Food and Drug Administration*

Fi O₂, fracción inspiratoria de O₂

GABA, ácido gamma amino butírico

GRD, ganglio de la raíz dorsal

GRPC, péptido relacionado con el gen de la calcitonina

GDNF, el factor neurotrópico derivado de la glía

IASP, *“International Association for the Study of Pain”*

I.v., intravenoso

5-HT, 5-hidroxi triptamina o serotonina
5-HT₁, receptor serotoninérgico tipo 1
Lpm, latidos por minuto
mGlu, receptores metabotrópicos del glutamato
min., minuto
MAPK, proteincinasa activada por mitógeno
MEC, concentración mínima efectiva
MMSE, minimal (*Mini Mental State Evaluation*)
MVR, médula ventromedial rostral
NGF, factor de crecimiento nervioso
NK1, receptor de la neurocinina 1
NMDA, N-metil-D-aspartato
NA, noradrenalina
NO, óxido nítrico
OASS, Evaluación por Observador Alerta y Sedación (*Observer's Assessment of Alertness/Sedation*)
OMS, organización mundial de la salud (*en inglés WHO*)
PA, presión arterial
PAD, presión arterial diastólica
PAM, presión arterial media
PAS, presión arterial sistólica
PCA, analgesia controlada por el paciente
PCEA, analgesia epidural controlada por el paciente
PGs, prostaglandinas
PKA, proteincinasa A
PKC, proteincinasa C
POE, péptidos opioides endógenos
POST-IOT, constantes vitales 5 minutos después de la intubación oro-traqueal
PRE-OP, constantes vitales en el preoperatorio inmediato
PRE-IOT, constantes vitales antes de la intubación oro-traqueal
PVC, presión venosa central
RO, receptores opioides
ROM, receptor opioide mu
SGP, sustancia gris periacueductal

SNC, sistema nervioso central

SOE, sistema opioide endógeno

TDFP, parche de fentanilo transdérmico nuevo (*new-Transdermal Fentanyl Patch*)

TIVA, anestesia endovenosa total (*Total Intravenous Anaesthesia*)

TrkA, tirosina cinasa A

TNF- α , factor de necrosis tumoral- α

TRPV1, receptores valinoides de tipo 1 (*Transient Receptor Potential*)

TSH, hormona tiro-estimulante

TTS, transdérmico

UDA, unidad de dolor agudo

UH, unidad de hospitalización

URPA, unidad de reanimación post-anestésica

VM, volumen minuto

WDR, neuronas de amplio rango dinámico (*Wide Dynamic Range*)

5HT, 5 hidroxitriptamina

1.- INTRODUCCIÓN

El principal objetivo del presente trabajo es investigar la eficacia y los efectos adversos del fentanilo transdérmico cuando se utiliza como analgésico en el periodo peri-operatorio, en pacientes intervenidos de artrodesis de columna. En la introducción se revisan las principales características y consecuencias del dolor postoperatorio, las técnicas analgésicas que han resultado eficaces en la actualidad, así como las características principales de los fármacos analgésicos utilizados en el presente estudio.

1.1. Dolor postoperatorio definición y prevalencia

La definición de la “*International Association for the study of pain*” (IASP), establece que el dolor es una “experiencia emocional y sensorial desagradable asociada a un daño real o posible, o descrita en términos de dicho daño”. Para describir el dolor postoperatorio definiremos primero el dolor agudo, que es “una experiencia desagradable con implicación emocional, cognitiva y sensorial, que se produce como respuesta a una lesión tisular” (Chapman CR y cols. 1999). El dolor se clasifica en nociceptivo y neuropático. El dolor nociceptivo es aquel que se produce por activación de los nociceptores y puede ser somático o visceral, éste último, con frecuencia referido a otras partes del organismo. El dolor que aparece tras la cirugía de la columna vertebral es exclusivamente somático. Las lesiones en la piel y el tejido subcutáneo inducen dolor somático superficial, mientras que la intervención quirúrgica sobre las fascias, músculos y hueso, originan dolor somático profundo. En el dolor de la cirugía de columna que es objeto del presente estudio, puede haber un componente de dolor neuropático si hay lesión nerviosa previa o secundaria a la cirugía.

El **dolor postoperatorio** es un dolor agudo causado por la lesión quirúrgica, que desencadena una reacción inflamatoria local y la activación de las neuronas sensoriales aferentes primarias. Se acompaña de respuestas fisiológicas (autónomas, endocrinas, metabólicas, etc.) y de la conducta. En algunos pacientes el dolor agudo postoperatorio puede convertirse en crónico (dolor crónico post-quirúrgico, DCPQ), sin que se conozcan de momento los factores determinantes ni la incidencia real del mismo (Dahl JB y cols. 2007).

El análisis de la definición y las características de dolor postoperatorio indican

que:

- El dolor postoperatorio es generalmente limitado en el tiempo, aunque puede transformarse en crónico.
- La lesión tisular libera mediadores químicos capaces de excitar o activar receptores periféricos del dolor (nociceptores).
- La señal nociceptiva se transmite por neuronas aferentes primarias hasta la médula espinal y de allí al tronco del encéfalo y las áreas sensitivas cerebrales.
- Las consecuencias de no tratar el dolor incluyen una serie de respuestas fisiológicas como son alteraciones endocrinas, metabólicas y del sistema autónomo, entre otras. También se producen alteraciones psicológicas y modificación de la conducta, en relación al reconocimiento del dolor padecido en anteriores experiencias.

La prevalencia de dolor postoperatorio indica que no es un problema resuelto, según demuestran los siguientes estudios y referencias:

En EEUU, estudios realizados durante los años 1990-1995, orientados a evaluar la prevalencia e intensidad del dolor postoperatorio muestran que el 77% de los pacientes experimentaron dolor en el postoperatorio. Entre ellos, el 49% presentó dolor moderado, el 23% dolor severo y el 8% dolor muy severo (Warfield CA y cols. 1995).

En Europa, un estudio realizado por Sommer M y cols. (2007) con una muestra de 1490 pacientes post-quirúrgicos, en el que la valoración del dolor se llevo a cabo utilizando una Escala Visual Analógica (EVA) muestra los siguientes resultados: En pacientes intervenidos de cirugía abdominal, la prevalencia de dolor moderado o severo fue del 30-35% en los días 0-1 del postoperatorio. En cirugía ortopédica, se mantuvo esta intensidad del dolor hasta el cuarto día del postoperatorio en el 20-71% de los pacientes intervenidos de las extremidades y en el 30-64% de pacientes intervenidos de cirugía de la columna vertebral.

Existen múltiples estudios que evalúan la prevalencia del dolor postoperatorio y el recuerdo que tienen los pacientes. Así, Fernandez-Galinski DL y cols. (2007) en una encuesta realizada durante la visita preoperatoria, evalúan el recuerdo del dolor de cirugías previas; los resultados muestran que el 79% de los

pacientes habían sido intervenidos anteriormente y de éstos el 46% habían experimentado dolor postoperatorio, que fue de intensidad moderada-intensa.

El estudio ANESCAT-2003, fue realizado en 51 centros públicos y privados de Cataluña con el fin de conocer la actividad asistencial de los anestesiólogos durante los periodos pre, intra y postoperatorio. El estudio muestra que en el periodo postoperatorio, el 34 % de los pacientes presentaron dolor de intensidad superior a 3 (EVA del 0-10) en las primeras 24 horas, mientras que el porcentaje disminuyó al 24% a las 72 horas. El estudio también muestra que en Cataluña, en el periodo de estudio (14 días) se llevaron a cabo 23.136 anestесias, y entre ellas sólo el 7,6% de los pacientes se beneficiaron de técnicas especializadas de analgesia postoperatoria, como son bloqueos epidurales o de nervios periféricos, o la administración de fármacos mediante sistemas de auto-administración (analgesia controlada por el paciente, PCA), entre otros. El mayor porcentaje de pacientes que se benefició de este tipo de técnicas fueron aquellos intervenidos de cirugía torácica y cardíaca, los de prótesis total de rodilla y resección colorrectal (Mayoral V y cols. 2006).

Estos y otros estudios a nivel local, nacional e internacional muestran que aproximadamente, un 30 % de pacientes post-quirúrgicos presentan dolor moderado-severo en el postoperatorio inmediato; el dolor tiende a disminuir en intensidad, convirtiéndose en leve en el transcurso de varios días, y habitualmente desaparece por completo. La intensidad y duración del dolor postoperatorio está en relación, entre otros factores, con la magnitud de la agresión quirúrgica: el dolor más intenso y prolongado que se ha descrito aparece después de cirugía torácica, ortopédica de columna y de grandes articulaciones, seguido de cirugía abdominal a cielo abierto (Sommer M y cols. 2007; Benhamou D y cols. 2008).

Los factores que incrementan el dolor postoperatorio han sido descritos en un meta-análisis que muestra la relevancia de los siguientes factores: el dolor previo a la cirugía, la ansiedad, la edad temprana (jóvenes), el tipo de anestesia, la cirugía ortopédica, torácica o abdominal, la cirugía de larga duración y la cirugía oncológica. Debido al aumento de la intensidad del dolor, los pacientes precisan dosis mayores de analgésicos (Ip HY y cols. 2009).

Debido a la importancia del dolor agudo postoperatorio, se ha investigado el tratamiento en un estudio observacional multicéntrico, realizado en siete países europeos. Se enviaron 1.558 cuestionarios a 746 hospitales y respondieron cirujanos (41%) y anestesiólogos (59%). Los resultados muestran que en el 25% de los hospitales utilizan protocolos específicos para analgesia postoperatoria, y en el 44% hacen constar la valoración del dolor en la gráfica del paciente; sin embargo en el 34 % de hospitales no se evalúa la intensidad del dolor (Benhamou D y cols. 2008). Vemos por tanto que en la actualidad, el dolor agudo postoperatorio sigue siendo un problema no resuelto en nuestro entorno.

1.2. Transmisión nociceptiva

Se revisan a continuación los mecanismos implicados en la transmisión y modulación nociceptiva, como base para describir los mecanismos implicados en el tratamiento farmacológico del dolor.

La lesión tisular, inducida por la cirugía, da lugar a un dolor nociceptivo-inflamatorio. La lesión libera sustancias algógenas, que activan los receptores periféricos del dolor situados en la primera neurona sensorial o aferente primaria. Una vez activada, la neurona transmite la información nociceptiva al asta posterior de la médula, donde hace sinapsis con la segunda neurona o neurona de segundo orden; a este nivel, también pueden existir sinapsis con interneuronas intrínsecas espinales en el asta dorsal medular. Las neuronas de segundo orden proyectan principalmente al tálamo (mediante los haces espino-talámicos) y de allí envían la información a la corteza sensitiva a través de las neuronas tálamo-corticales (Figura 1).

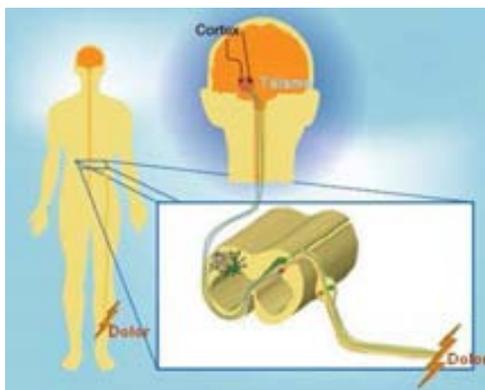


Figura 1. Esquema general de la transmisión del dolor. Activación de los nociceptores por el estímulo periférico, conducción de la señal por neuronas aferentes primarias hasta alcanzar el asta dorsal de la médula espinal (ADME), donde las fibras se decrusan, y el ascenso contralateral de la señal hasta alcanzar el tálamo y la corteza (Svenson CI, Brodin E 2010).

1.2.1. Receptores periféricos del dolor y tipos de estímulos sensoriales

Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres de las neuronas aferentes primarias A δ y C. En los tejidos somáticos superficiales existe una mayor densidad de nociceptores que en los tejidos somáticos profundos. La piel, con gran densidad de receptores, constituye un sistema de protección frente a las agresiones externas, actuando como barrera de defensa. La elevada densidad de nociceptores de la piel permite la localización exacta del estímulo doloroso, mientras que en los músculos y huesos la localización es menos precisa debido a la menor densidad de los mismos. Los estímulos que activan los nociceptores pueden ser de tipo mecánico, térmico y químico; en relación con su capacidad de activación por uno o más tipos de estímulos, tradicionalmente se describían dos tipos de nociceptores periféricos, los “unimodales” que se activan por calor y los “polimodales”, que además de calor se activan por estímulos mecánicos (Basbaum AI y cols. 2009, Figura 2).

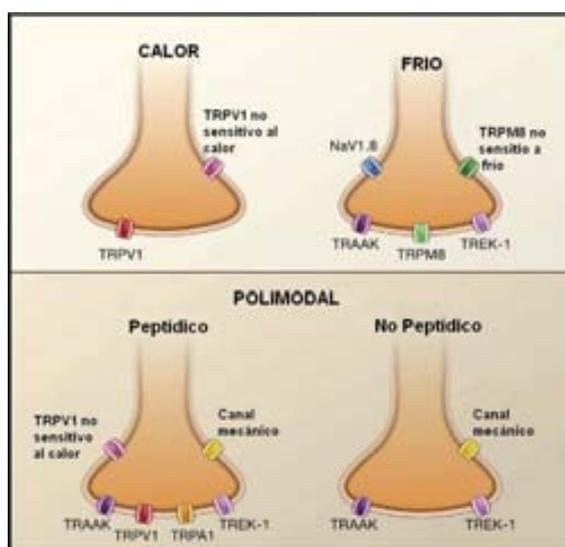


Figura 2. Terminaciones unimodales y polimodales. Esquema simplificado de las terminaciones periféricas y de diferentes receptores nociceptivos (Basbaum AI y cols.2009)

Los estímulos mecánicos o de presión, activan los nociceptores A δ y C y se perciben con mayor intensidad en pequeñas áreas cercanas a la lesión (Garell PC y cols. 1996). Tras un estímulo mecánico mantenido o persistente, se reduce progresivamente la percepción de la intensidad de dolor debido a un fenómeno de adaptación de los nociceptores. El descenso de la temperatura, aproximadamente a temperaturas de 14°C o inferiores, también activa los nociceptores que están situados predominantemente en las fibras A δ y en

menor proporción en las fibras C. Por otra parte, en sujetos normales, el umbral de percepción de dolor por calor es de 45°C, siendo las fibras C los principales sensores del calor, activando distintos canales iónicos. Mediadores químicos, tales como la histamina y la bradicinina liberados por la lesión tisular, inducen dolor al estimular principalmente nociceptores del tipo C. Los estímulos químicos exógenos, al actuar sobre la piel la pueden lesionar y generar a su vez una reacción inflamatoria local.

La activación de los nociceptores, de las neuronas sensoriales aferentes primarias, inicia la transmisión de la señal dolorosa hacia centros superiores del sistema nervioso central (SNC).

1.2.2. Neuronas aferentes sensoriales primarias

Son células nerviosas que tienen el cuerpo celular en el ganglio de la raíz dorsal (GRD), la terminación periférica es un axón de gran longitud que capta los estímulos de dolor (nociceptores), mientras que la rama central termina en en el asta dorsal de la médula espinal (ADME) donde hace sinapsis con las neuronas de segundo orden. Las neuronas sensitivas aferentes se clasifican según su diámetro, de mayor a menor, en fibras A α , A β , A δ y C. Las neuronas A α (mielínicas) son propiceptivas, las A β (mielínicas) transmiten estímulos sensitivos mecánicos de baja intensidad que habitualmente no están relacionados con el dolor. Las fibras A δ y C (nociceptores), tal como hemos descrito anteriormente, transmiten estímulos sensitivos dolorosos. En todas las fibras, la transmisión del impulso nervioso se realiza por la sucesiva despolarización de la membrana neuronal.

Las fibras C son amielínicas, la velocidad de transmisión de señales es lenta, aproximadamente de 2-5 metros/segundo. Responden a estímulos mecánicos y al calor, algunas fibras son nociceptores silentes que sólo se activan en situaciones patológicas, en especial frente a estímulos químicos (George A y cols. 2007). El porcentaje de nociceptores de las fibras C que responden a estímulos mecánicos y al calor es superior al 70%, los que responden a estímulos mecánicos y al frío están en menor proporción, aproximadamente en un 7% (Lawson JJ y cols. 2008).

Las fibras A δ son neuronas mielínicas que transmiten rápidamente los impulsos nerviosos, su velocidad de conducción oscila entre los 5-25 metros/segundo. A

intervalos regulares las vainas de mielina se interrumpen en los llamados nódulos de Ranvier, ricos en canales de Na^+ ; en estas fibras, la transmisión de la señal es más rápida debido a apertura de los canales de Na^+ en los sucesivos nódulos de Ranvier. Las fibras nociceptivas $\text{A}\delta$ se subdividen en dos grandes grupos, las de tipo I o de alto umbral que responden a estímulos mecánicos, químicos y al calor (más de 50°C) y las de tipo II con respuesta al calor, a menor temperatura, pero con el umbral mecánico más elevado (Meyer RA y cols. 2008).

Las fibras $\text{A}\beta$ mielínicas, son de conducción muy rápida, entre 30-50 metros/segundo. En condiciones patológicas estas fibras pueden hacer sinapsis con fibras nociceptivas del ADME y participar en la transmisión de estímulos nociceptivos de baja intensidad que se perciben como dolor, tal como ocurre en la hiper-excitabilidad neuronal (Wilder-Smith OH y cols. 2006).

En el GRD, se diferencian tres grandes grupos celulares, un primer grupo de células pequeñas y mediano tamaño que expresan sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP del inglés *calcitonin gene related peptide*); un segundo grupo de células de mediano tamaño que expresan predominantemente CGRP y un tercer grupo que no expresan ningún neuropéptido, pero histológicamente se pueden localizar mediante tinción con isolecitina IB4 (Reid AJ y cols 2011). Las células del grupo uno y dos son reguladas por el factor de crecimiento nervioso (NGF del inglés *nerve growth factor*) y las del grupo dos también son activadas por células gliales, mediante el factor neurotrópico derivado de la glía (GDNF del inglés *glial derived neurotrophic factor*), (Priestley JV y cols. 2002; Ernsberger U y cols. 2009). Las neuronas peptídicas proyectan predominantemente a la lámina I y a la II externa del ADME y las neuronas no peptídicas proyectan a la lámina II interna.

1.2.3. Transmisión de la señal nociceptiva en las neuronas aferentes primarias: Canales iónicos

La activación de los nociceptores periféricos induce la despolarización neuronal y la transmisión de la señal al asta dorsal de la medula espinal. El proceso de despolarización es rápido; el cambio de polaridad en la neurona está determinado por la rápida entrada de Na^+ y en la fase final de la despolarización, por la apertura de los canales de K^+ y salida del ión al espacio

extraneuronal (Figura 3, Linley JE y cols. 2010). En la fase de repolarización neuronal, los iones retornan a su situación basal, con predominio de Na^+ extracelular y K^+ intracelular.

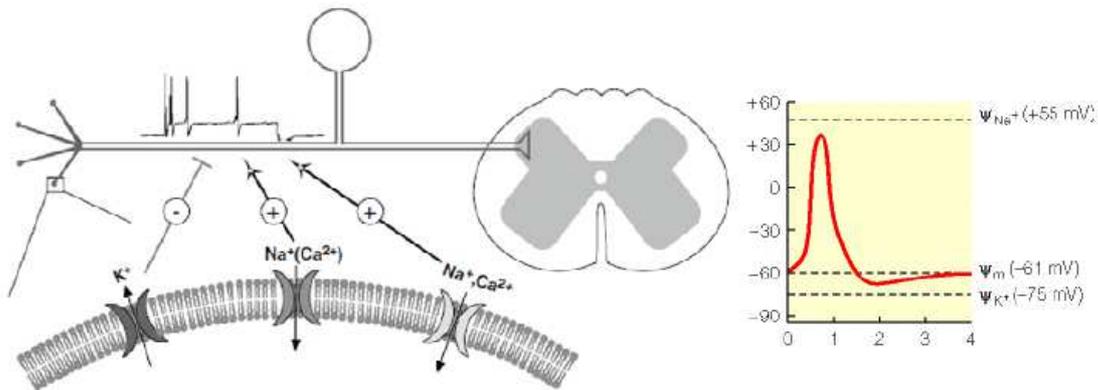


Figura 3. Transmisión del impulso nervioso. Intercambio iónico que origina un potencial de acción. (Linley JE y cols. 2010)

Canales de sodio

El estímulo axonal se origina por despolarización neuronal mediante la apertura de canales de sodio voltaje dependientes - Na_v - (V de voltaje); en algunos tipos de dolor se han demostrado cambios en la expresión de los canales de sodio, que en la actualidad constituyen posibles dianas terapéuticas en el tratamiento del dolor. La sobre-expresión y excitación de algunos Na_v puede originar impulsos eléctricos redundantes, observados durante la hiperexcitación neuronal en algunos tipos de dolor neuropático.

Canales de potasio

La apertura de los canales de K^+ voltaje dependientes (K_v) inducen la hiperpolarización de la membrana, estabilizando la neurona. Al estar ampliamente distribuidos en todas las membranas del organismo es difícil su manipulación farmacológica, puesto que los fármacos que modifican su función inducen múltiples efectos secundarios. La investigación actual se orienta en la búsqueda de fármacos con acción selectiva sobre los canales de K_v de las neuronas sensoriales, que sean capaces de estabilizar dichas neuronas.

Canales de calcio

La estructura de los canales de Ca^{2+} es compleja (Figura 4, Wolf M y cols. 2003), puesto que están constituidos por varias subunidades: α_1 , α_2 , β , γ , δ y

$\alpha_2\text{-}\delta$ (Dooley DJ y cols. 2007). La interacción de la unidad α_1 con la $\alpha_2\text{-}\delta$ en la membrana presináptica neuronal abre el canal, permitiendo el paso del ión de calcio, incrementando su concentración intracelular.

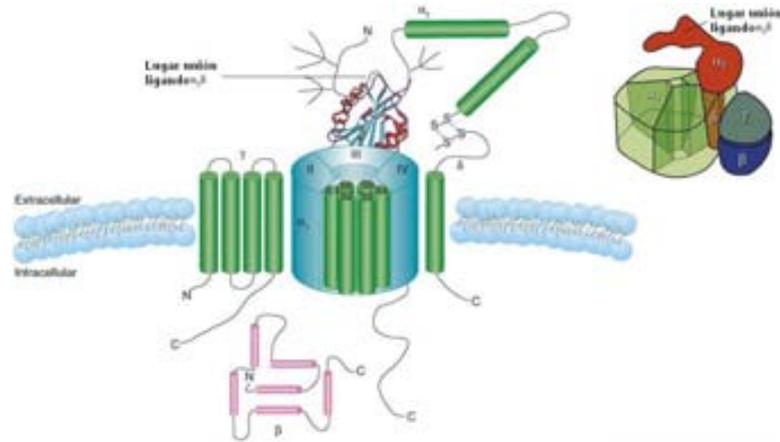


Figura 4. Estructura de los canales de Ca^{2+} . Interacción de la unidad α_1 con la $\alpha_2\text{-}\delta$ (Wolf M y cols. 2003).

Como consecuencia se movilizan y abren las vesículas que contienen neurotransmisores, liberándose a la hendidura sináptica, lo que permite la transmisión de la señal a la segunda neurona. En las neuronas situadas en la médula espinal, el cerebelo y el cerebro, la subunidad $\alpha_2\text{-}\delta$ de los canales de Ca^{2+} está situada en la parte externa de la membrana neuronal, hecho que no ocurre en células del músculo liso ni estriado (incluyendo el músculo cardíaco).

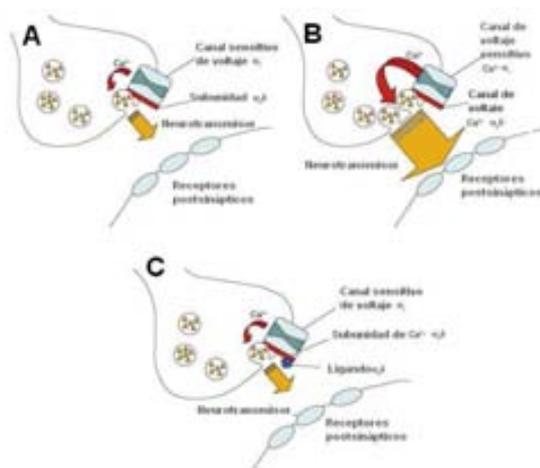


Figura 5. Canales calcio. **A:** durante la acción normal neuronal, el canal del Ca^{2+} está abierto permitiendo el paso del ión y la liberación del neurotransmisor. **B:** en la hiperexcitabilidad el incremento de la entrada iónica aumenta los neurotransmisores liberados. **C:** el efecto acoplado a la unidad $\alpha_2\text{-}\delta$ reduce el flujo por el canal, entrando menos Ca^{2+} , se reduce la liberación de neurotransmisores estabilizando la actividad neuronal (Wolf M y cols. 2003).

El bloqueo de estos receptores induce un efecto anti-hiperalgésico/antinociceptivo. Los fármacos que bloquean la subunidad $\alpha_2\text{-}\delta$ no cierran

completamente el canal de calcio, y actúan principalmente en condiciones de hiperexcitación neuronal en las que hay un flujo excesivo de este ión (Figura 5). Se ha postulado que inducen analgesia al reducir la liberación de neurotransmisores excitatorios, aunque es posible que existan otros mecanismos.

1.2.4. El asta dorsal de la médula espinal: neuronas, transmisores y moduladores que participan en la transmisión/modulación nociceptiva.

Las terminaciones centrales, de las neuronas aferentes sensoriales primarias, hacen sinapsis en el asta dorsal de la médula espinal, en las láminas de Rexed I-II-V. La mayor parte de fibras nociceptivas A δ y C sinapsan predominantemente en las láminas I-II y el resto en láminas más profundas; las fibras A β hacen sinapsis en las láminas III-V (Figura 6, d'Mello R y cols. 2008).

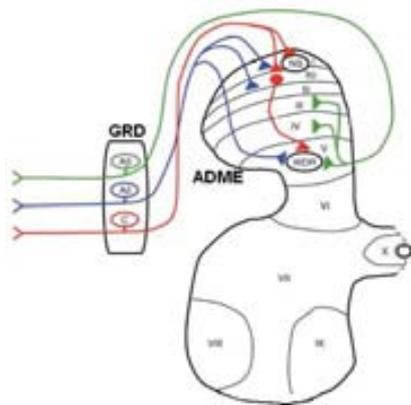


Figura 6. Sinapsis de los nociceptores en el asta dorsal de la médula espinal (d'Mello R y cols. 2008).

Las neuronas espinales o de segundo orden son de varios tipos entre los que destacan: la neuronas específicas nociceptivas (nociceptivo-específicas) que reciben impulsos de las fibras A δ y C; las neuronas propioceptivas que reciben estímulos sensitivos no dolorosos como el tacto, mediante las fibras A β . Por último, las neuronas de amplio rango dinámico (*wide dynamic range* -WDR) que reciben estímulos de los tres tipos de fibras y transmiten estímulos tanto no-nociceptivos (táctiles) como nociceptivos tipo pinchazo, calor y químicos. En el ADME existen también interneuronas de tipo excitatorio que liberan glutamato, e interneuronas inhibitorias que contienen ácido gamma amino butírico (GABA) y péptidos opioides endógenos. Ante el antiguo concepto de que las células de glía, del sistema nervioso central

(SNC), tenían únicamente función de soporte anatómico, existe la evidencia de que la activación glial (microglía y astrocitos) favorece la transmisión nociceptiva espinal, mediante la liberación de citocinas y otras sustancias algógenas (Figura 7), (Inoue K y cols. 2007).

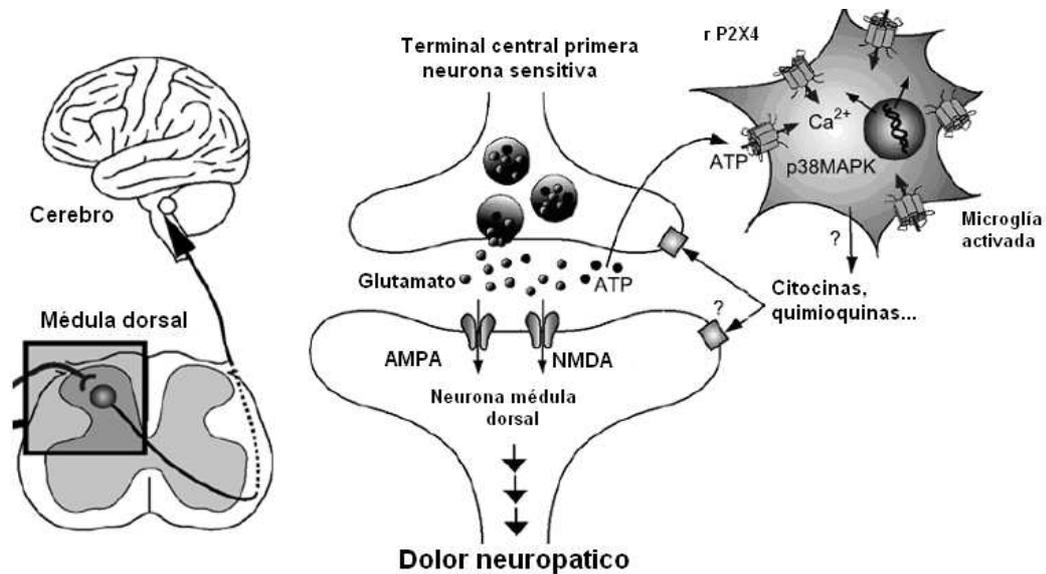


Figura 7. Células gliales en el asta dorsal de la médula espinal. Favorecen la transmisión excitatoria (nociceptiva) mediante la liberación de sustancias algógenas (Inoue K y cols. 2007).

Los neurotransmisores, son sustancias químicas liberadas en la hendidura sináptica, activan grupos proteicos específicos postsinápticos denominados receptores que inician nuevos potenciales de acción. En la transmisión del dolor tiene especial importancia el glutamato que es liberado en la hendidura sináptica por las fibras aferentes sensoriales primarias, debido a estímulos nociceptivos periféricos. En el ADME y en sinapsis supraespinales del SNC, el glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio. En la transmisión nociceptiva participan también la glicina, la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), el trifosfato de adenosina (ATP), el óxido nítrico (NO) y la colecistocinina (CKK). La sustancia P es un péptido de cadena corta, identificado hace más de 90 años, con múltiples localizaciones y funciones en el organismo, una de las cuales es la transmisión del dolor. Liberado por las terminaciones centrales de las fibras aferentes primarias al ser activadas por estímulos nociceptivos; en ausencia de estímulos, sus niveles espinales son muy bajos.

El glutamato se une a distintos tipos de receptores en el SNC: Al grupo de receptores *ionotrópicos* que se clasifican en N-metil-D-aspartato, (NMDA) y no-NMDA. Los receptores no-NMDA que se activan por impulsos de transmisión rápida, son de dos tipos: receptores AMPA (ácido propiónico amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol) y kainato que se activan por el glutamato y por el ácido kaínico (Lee HJ y cols. 2006). Los receptores AMPA y kainato modulan, actúan predominantemente en el intercambio de iones Na^+ y K^+ , mientras que los receptores NMDA además favorecerían la entrada de Ca^{++} .

Y al grupo de receptores *metabotrópicos* del glutamato (mGlu) que están acoplados a proteínas G. Al ser activados por agonistas estimulan segundos mensajeros intracelulares, desencadenando una serie de eventos como la apertura de canales iónicos, activación de enzimas y otras cadenas de señalización intracelular que regulan la despolarización neuronal (Neves SR y cols. 2002). Estos receptores se encuentran situados predominantemente en las láminas I-II de Rexed (Goudet C y cols. 2009), están implicados en la plasticidad neuronal, la potenciación temporal y la memoria del dolor.

Los estímulos de corta duración y alta frecuencia, transmitidos por las fibras A δ y C, liberan glutamato que actúa predominantemente sobre los receptores AMPA (Hang LH y cols. 2007), mientras que los estímulos repetidos en el tiempo activan los receptores NMDA que facilitan la transmisión de la señal disminuyendo el umbral del dolor (Figura 8, Kalia LV y cols. 2004). Al activar el receptor NMDA, se desplaza el Mg^{2+} que bloqueaba la luz permitiendo la entrada de Ca^{2+} y la activación de la segunda neurona.

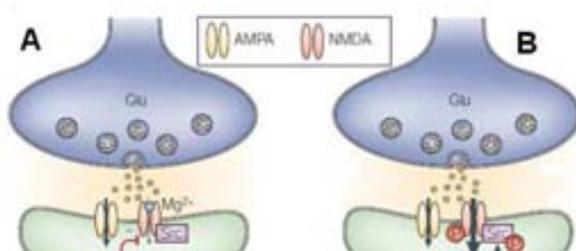


Figura 8. Receptores ionotrópicos.

A: Receptor AMPA activado y NMDA bloqueado por Mg^{2+} . **B:** Receptores AMPA y NMDA activados (Kalia LV y cols. 2004).

La sustancia P actúa uniéndose a los receptores de la neurocinina, entre los cuales el 1 (NK1) parece ser el más relevante en la transmisión nociceptiva (De

Felipe C y cols. 1998). Algunos autores sugieren que la función de la sustancia P podría variar según su lugar de acción: en la lámina I favorecería la transmisión de la señal nociceptiva, mientras que en la lámina V podría tener un efecto modulador inhibitorio por activación de receptores GABA_A (Wu LJ y cols. 2005). El CGRP se libera en la médula espinal por estímulos mecánicos, térmicos y químicos, actuando sobre sus receptores específicos, que están acoplados a la proteína G.

El ácido gamma amino butírico (GABA) y la glicina, son neurotransmisores que inhiben la propagación de estímulos dolorosos, actúan en los receptores gabaérgicos (Latremoliere A y Woolf CJ. 2009). Las terminaciones centrales de las neuronas aferentes primarias y las neuronas espinales expresan receptores opioides, predominantemente del tipo μ (ROM), que ejercen una modulación inhibitoria en la transmisión del dolor.

En el ADME existen gran número de interneuronas excitadoras e inhibitoras. Las excitadoras ejercen su acción directamente sobre las neuronas de proyección supraespinal, mientras que las inhibitoras pueden actuar sobre las primeras neuronas, a nivel presináptico, activando receptores GABA_B, o bien en las neuronas de proyección a nivel post-sináptico (receptores GABA_A). La integración de las señales nociceptivas excitatorias e inhibitoras se produce principalmente a nivel espinal, predominando la actividad excitatoria en situaciones de dolor intenso.

1.2.5. Proyecciones espinales a centros superiores

Las neuronas espinales de segundo orden envían información a centros supra-espinales, mediante fibras o tractos nerviosos; la mayor parte de las fibras ascendentes decusan al lado contralateral (Hunt SP y cols. 2001 o Fields H 2004), (Figura 9) ascendiendo por el cuadrante anterolateral.

El *fascículo espino talámico* es la vía más importante de proyección supraespinal, sus fibras decusan al lado contralateral. Es posible diferenciar el fascículo espino talámico lateral que tiene su origen principalmente en neuronas de la lámina I y el fascículo espino talámico anterior formado por las fibras que se originan en neuronas de las láminas III-V. Ambos proyectan a varios núcleos talámicos ventrales y laterales (Figura 9). Del tálamo proyectan a la corteza somatosensitiva informando de la localización, modalidad e intensidad del estímulo doloroso.

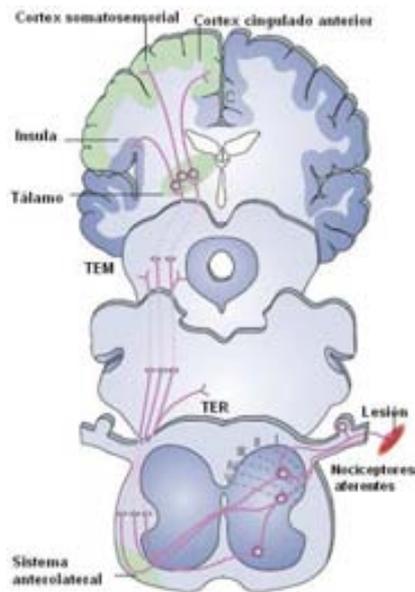


Figura 9. Vías ascendentes

Fascículos espino-talámico, tálamo, cortical y tálamo insular.

TEM: tracto espino mesencefálico.

TER: tracto espino-reticular.

(Fields H 2004).

Proyecciones *espino bulbares*: Son haces de fibras que desde el ADME proyectan al núcleo parabraquial, proceden en su mayor parte de la lámina I y en pequeña cuantía de las láminas IV-VI. Proyectan y hacen sinapsis en la sustancia gris periacueductal, implicada en la modulación descendente, mediante proyecciones a la médula ventromedial rostral. Ambos, por la influencia del área límbica, procesan los componentes emocionales y afectivos del dolor, como el temor y la ansiedad.

El *fascículo espino-reticular* proyecta principalmente al tálamo ventro-medial y al tronco encefálico, relacionado con los reflejos vegetativos y conductuales.

El *haz espino-hipotalámico* no hace sinapsis en la formación reticular, lleva información al hipotálamo sobre aspectos emocionales de distintas zonas del organismo como la piel, labios, órganos sexuales, lengua, córnea, tracto gastrointestinal y vasos intracraneales.

Desde centros superiores como el tálamo, la información nociceptiva es transmitida a la corteza cerebral, en especial la ínsula, el cortex cingular anterior, la corteza prefrontal y las áreas somatosensoriales primaria (S1) y secundaria (S2). El conjunto somatosensitivo descrito ha sido denominado “matriz del dolor” (Treede RD y cols.1999).

1.3. Modulación / integración de la señal nociceptiva a nivel espinal

El descubrimiento de Mayer y Price en 1976, de la inhibición en la percepción de dolor al estimular eléctricamente la sustancia gris periacueductal del

mesencéfalo, constituye la base de la neuromodulación. La modulación descendente originada en centros supraespinales puede ser de tipo facilitador o inhibitor. Desde áreas corticales, así como desde la amígdala y el hipotálamo, se envían estímulos a la sustancia gris periacueductal y a la médula ventromedial rostral, desde la que se emiten impulsos facilitadores o inhibidores al ADME. La sustancia gris periacueductal, puede discriminar entre distintos tipos de estímulos, realizando una supresión selectiva de estímulos altamente nocivos y preservando los estímulos de menor intensidad, lo que permite recibir información útil para la supervivencia.

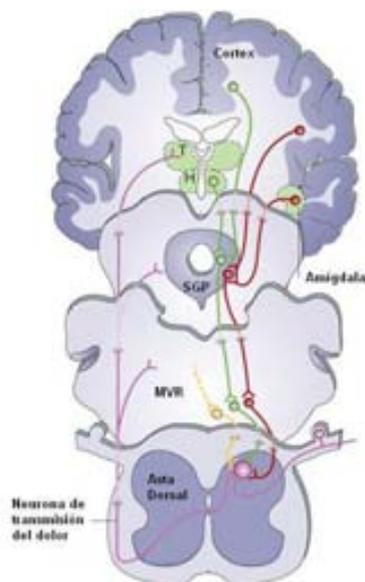


Figura 10. Modulación nociceptiva descendente. Se produce desde la sustancia gris periacueductal (SGP) a la médula ventromedial rostral (MVR) y hasta el asta dorsal de la médula. T = tálamo y H, hipotálamo. Modulación inhibitoria (verde), facilitadora (rojo) y serotoninérgica (amarillo). (Fields H 2004).

La proyección descendente mejor caracterizada es la que desde la sustancia gris periacueductal proyecta a la médula ventromedial rostral y al ADME (Figura 10, Fields H 2004), en las láminas I, II y V, modulando la integración de la nocicepción a este nivel (D'Mello y Dickenson 2008).

1.3.1. Grupos celulares

Tal como se ha comentado, la sustancia gris periacueductal (SGP) proyecta a la médula indirectamente a través de la médula ventromedial rostral y de allí directamente al ADME, donde puede facilitar o inhibir la transmisión nociceptiva. Las neuronas de conexión entre la MVR y el ADME, son de tres tipos: células neutras (que podrían sintetizar serotonina), células "on" que permiten la transmisión nociceptiva y el reflejo nociceptor de retirada, y células "off" que al activarse inhiben la transmisión del dolor (Fields HL 2004; Heinricher y Neubert 2004; Selden NR y cols. 2007).

Durante la activación de las células “on” las células “off” permanecen inactivas y viceversa, de tal forma que las células “on” y las “off” nunca actúan simultáneamente (Figura 11). En la médula espinal las neuronas “on” y “off” actúan a nivel presináptico sobre los nociceptores A δ y C y a nivel postsináptico sobre las neuronas de proyección. En presencia de una lesión inflamatoria o nerviosa, las neuronas “on” se encuentran activadas de forma continuada. En consecuencia, desciende el umbral de los estímulos nociceptivos.

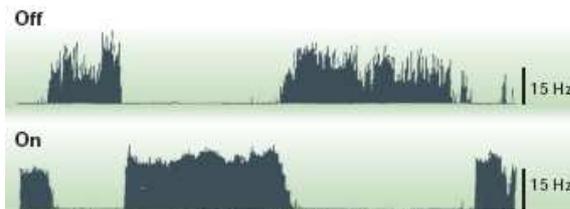


Figura 11. Registro electrofisiológico de neuronas “on” y “off”. (Fields H 2004).

Los opioides, al actuar sobre las neuronas de la médula rostro ventro medial, inhiben la transmisión del dolor por activación de las células “off” e inhibición de las células “on” (Figura 12, Fields y cols. 2004).

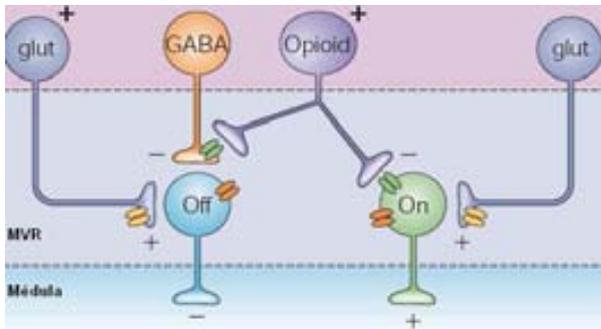


Figura 12. Acción de los opioides sobre las células “on” y “off”. Receptor opioide mu en verde (Fields H 2004).

1.3.2. Las vías serotoninérgicas

Con origen en los núcleos caudales del rafe medio, forman parte de las vías bulboespinales descendentes que proyectan al ADME. El papel de la serotonina (5HT) en la modulación del dolor es complejo por el número y tipo de receptores sobre los que puede actuar, y por su amplia distribución anatómica; su papel en la transmisión / modulación nociceptiva no está completamente establecido. Por lo general se acepta que las fibras descendentes serotoninérgicas liberan 5-HT que al unirse a los receptores 5-

HT₁ y 5-HT₂, ejercen una modulación inhibitoria de la nocicepción, mientras que al unirse a los receptores 5-HT₃ facilitarían la nocicepción. Se ha postulado que el bloqueo selectivo de los receptores 5-HT₃ por el ondansetrón podría tener un efecto analgésico en modelos animales y en el hombre (McCleane GJ y cols. 2003). Los receptores 5-HT₃ (que podrían favorecer la nocicepción) están situados en las neuronas de menor diámetro en las láminas más superficiales del asta dorsal. La activación de las vías serotoninérgicas descendentes pronociceptivas, tiene escasa relevancia en la transmisión del dolor agudo (“primer dolor”), pero podrían ser relevantes en el dolor persistente y en la cronificación del dolor agudo (Green GM y cols. 2000). En términos generales, la analgesia debida a la activación del sistema serotoninérgico es poco potente, aunque podría tener relevancia en el dolor neuropático crónico.

1.3.3. Sistema noradrenérgico

Constituido por un complejo sistema neuronal presente en el encéfalo (donde existen siete grupos neuronales A1-A7), medula, y en el sistema nervioso simpático periférico (Pertovaara A 2006). Las células noradrenérgicas de las áreas pontinas ventrolateral (tipo A5), lateral (tipo A7) y del locus cerúleo (tipo A6), son el origen del sistema noradrenérgico modulador descendente. Están interconectadas con otros núcleos, a destacar la conexión con la sustancia gris periacueductal.

En estas células, la dopamina por acción de la enzima dopamina beta-hidroxilasa, se transforma rápidamente en noradrenalina que es el principal transmisor del sistema noradrenérgico y participa en la modulación inhibitoria de la transmisión nociceptiva. La noradrenalina actúa uniéndose a los adreno-receptores, que son de tipo α y β ; se han descrito subgrupos para los receptores α (α_1A , α_1B , α_1C , α_2A , α_2B , α_2C) y para los β (β_1 , β_2 y β_3).

La acción moduladora nociceptiva del sistema noradrenérgico se debe a la activación de los receptores α_2 -adrenérgicos, receptores que están acoplados a proteínas G. La activación de estos receptores inhiben la apertura de los canales de calcio e inducen la hiperpolarización neuronal debido a la salida de K⁺ (Kawasaki Y y cols. 2003). En el ADME se expresan receptores α_2A en las

terminaciones centrales de los nociceptores A δ y C (presinápticos), y receptores α_2 C postsinápticos situados en la segunda neurona (Fairbanks CA y cols. 2009).

La activación de los receptores α_2 A por agonistas tales, como la clonidina o la dexmedetomidina inducen analgesia; mientras que la activación de los receptores adrenérgicos- α_1 postsinápticos incrementan la transmisión nociceptiva (Teasell RW y cols. 2004).

La modulación nociceptiva debida al sistema noradrenérgico, en el ADME, se produce por la inhibición de la liberación de trasmisores excitatorios en las terminaciones centrales de las neuronas aferentes primarias, disminuyendo los potenciales excitatorios postsinápticos, y estabilizando las neuronas por apertura de los canales de K⁺ (Kato G y cols. 2004).

Después de la lesión de los nervios periféricos, se ha observado una disminución de la modulación inhibitoria noradrenérgica espinal, ocasionando hiperalgesia térmica y mecánica (Rahman M y cols. 2008).

1.4. El sistema opioide endógeno

El sistema opioide endógeno (SOE) es el principal mecanismo fisiológico de modulación inhibitoria de la transmisión nociceptiva en los mamíferos. Ampliamente distribuido en el organismo, además de modular el dolor, participa en múltiples funciones fisiológicas (endocrina, sistema inmune, aprendizaje, memoria, entre otras) que todavía no están bien caracterizadas. Este sistema tiene gran relevancia en el tratamiento farmacológico del dolor, puesto que su activación, mediante la administración de opioides exógenos (analgésicos opioides), induce analgesia en el hombre.

El SOE está formado por péptidos opioides endógenos (POE) y receptores opioides (RO). Los POE se sintetizan a partir de proteínas precursoras (pro-péptidos), que se encuentran en el sistema nervioso central y periférico. Existen cuatro familias de POE genéticamente diferenciadas, los péptidos más representativos son las endorfinas, encefalinas, dinofirnas y la nociceptina (Trescot AM y cols. 2008). Las endorfinas tienen una gran afinidad por los receptores mu (ROM), mientras que las encefalinas y la dinorfina tienen una mayor afinidad por los receptores delta (ROD) y kappa (ROK), respectivamente. Los estímulos nociceptivos inducen la liberación de POE que

al unirse a los RO inhiben la transmisión del dolor a nivel central y periférico (Chen W y cols. 2009).

Los receptores opioides son proteínas de membrana que fueron caracterizados farmacológicamente en los años 70 (Pert CB y cols. 1976). Están ampliamente distribuidos en todos los órganos y tejidos del organismo, expresándose tanto a nivel neuronal como extra-neuronal. Se encuentran en los centros y vías nerviosas que transmiten la información nociceptiva, también en las células de glía y los macrófagos (Turchan-Cholewo J y cols. 2008). A nivel periférico los receptores opioides se expresan en las neuronas aferentes primarias, en los GRD y en células inmunes. Se sintetizan en los cuerpos celulares del GRD (Ji RR y cols. 1995), desde donde son transportados hacia la médula espinal (ADME) y la periferia. Se ha postulado que la lesión tisular inflamatoria podría aumentar la expresión de RO en las terminaciones nerviosas periféricas (Stein C y cols. 1990), por ello, la aplicación local de morfina u otros opioides podrían inducir analgesia en procesos inflamatorios, aunque la analgesia sea de escasa magnitud.

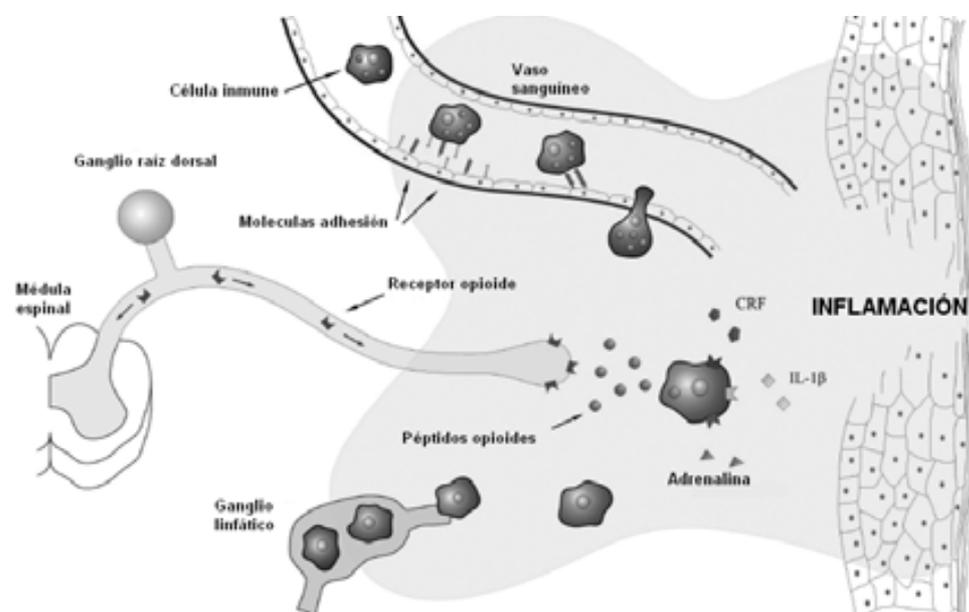


Figura 13. Liberación de opioides endógenos a partir de células inmunes (Kapitzke D y cols. 2005).

Se ha descrito la presencia de POE en células inmunes (Kapitzke D y cols. 2005) que al ser liberados se unen a los RO de la terminaciones nerviosas periféricas

produciendo analgesia, colaborando en la modulación inhibitoria de la respuesta inflamatoria local (Figura 13).

En el cerebro, los RO se expresan profusamente en el locus cerúleo, la sustancia gris periacueductal, los núcleos putamen y caudado, así como en las amígdalas cerebrales (Pert y cols 1976); también se expresan en el tálamo, la corteza prefrontal, el área cingulada, los ganglios basales y el cerebelo. Por lo general, en el cerebro existe una mayor densidad de RO en las estructuras mediales que en las laterales (Sprenger T y cols. 2005, Figura 14).

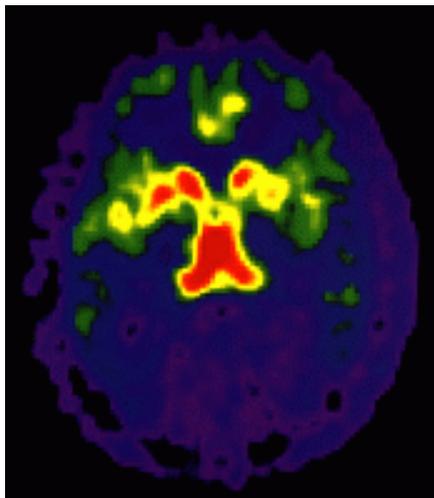


Figura 14. Receptores opioides mu (PET). Se observa una elevada densidad en el tálamo (rojo), una concentración media en el cortex (verde) y baja en el ganglio basal (amarillo y rojo). El color violeta indica muy baja densidad (Sprenger T y cols. 2005).

Los RO pertenecen al grupo de receptores acoplados a proteínas G (GPCR, del inglés *G-Protein-Coupled-Receptors*), su estructura molecular es compleja.

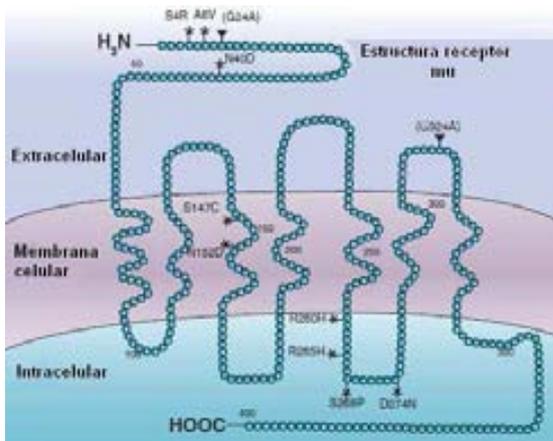


Figura 15. Estructura del receptor opioide mu (Kreek MJ, Laforge KS 2010).

Están formados por una terminación extracelular (-N-), siete dominios transmembrana que se conectan entre sí mediante tres asas cortas (extra e intracelulares) y una terminación intracelular (-C-). Las asas externas constituyen los lugares de unión de los lígandos (endógenos y exógenos),

determinan la selectividad de los distintos opioides para cada tipo de receptor. (Figura 15).

Se han caracterizado y clonado cuatro tipos principales de receptores opioides (Tabla 1), los receptores ROM (400 aminoácidos), ROD (372 a.a), ROK (382 a.a.) y el receptor ORL-1 (372 a.a.) (Dhawan BN y cols. 1996), y pueden ser activados por ligandos endógenos y exógenos.

Tabla 1. Principales receptores opioides y ligandos prototipos

Receptor	Mu	Delta	Kappa	ORL-1
Sistema efector	Proteína G	Proteína G	Proteína G	Proteína G
Ligando endógeno	Endomorfina / β endorfina	Encefalina	Dinorfina 1-17	Orfanina / nociceptina
Ligando exógeno	Morfina	Morfina	Buprenorfina	RO 64-6198
Nº aminoácidos	400	372	382	372

Los RO están acoplados a proteínas $G_{i/o}$, que contienen tres subunidades denominadas G_{α} , G_{β} y G_{γ} (Neves SR y cols. 2002). La ocupación del receptor opioide por un agonista, activa las proteínas G, iniciando el proceso de señalización intracelular que tiene como consecuencia cambios en la permeabilidad de la membrana neuronal. Los sistemas efectores que participan en estos procesos, no se conocen con precisión. Se ha descrito que el dímero formado por las subunidades $G_{\beta,\gamma}$ induce cambios en la permeabilidad de los canales de K^+ voltaje-dependientes, a la vez que inhibe o cierra los canales Ca^+ , resultando la hiperpolarización de la membrana y la disminución de la excitabilidad neuronal (Clapham y Neer 1997).

La subunidad G_{α} inhibe la enzima adenil-ciclasa y reduce los niveles de AMPc intracelulares (Figura 16). Disminuye la activación de las protein-cinasas, intracelulares y se reduce la fosforilización de proteínas, resultando una inhibición de la liberación de neurotransmisores excitadores (glutamato, la sustancia P, y el CGRP).

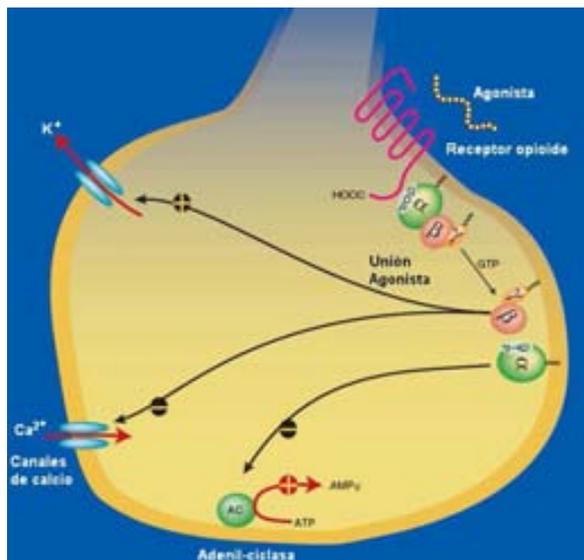


Figura 16. Activación de los sistemas efectoros por agonistas de los receptores opioides mu. La unidad G α inhibe la adenil-ciclaza y la formación de AMPc. La unidad G β -G γ impide la entrada de Ca $^{2+}$ y favorece la salida de K $^{+}$ (Kreek MJ y Lafarge KS 2007, modificado de Williams 2001).

La Tabla 2 es un resumen de los efectos (Flórez J. 2003) debidos a la activación de cada uno de los receptores opioides, ya sea por lígandos endógenos (POE) o exógenos (analgésicos opioides).

Tabla 2.- Principales efectos inducidos por la activación de los distintos receptores opioides

Mu (ROM)	Delta (ROD)	Kappa (ROK)	ORL-1
Analgesia	Analgesia	Analgesia	Analgesia
Depresión respiratoria	Disforia	Depresión respiratoria	(espinal)
Estreñimiento	Tolerancia	Sedación	Anti-analgesia
Sedación	¿Otros?	Diuresis	(supraespinal)
Euforia		Alucinaciones	¿Ansiedad?
Tolerancia/ Dependencia		¿Antidepresivos?	
		¿Ansiedad?	
		Tolerancia/ Dependencia	

1.5. Reacción inflamatoria local inducida por una lesión tisular periférica:

Activación de los nociceptores

La lesión tisular (en el presente proyecto la cirugía) induce una reacción inflamatoria local, que clínicamente se manifiesta por calor, dolor y rubor. Las

células lesionadas liberan sustancias químicas, se reclutan células del sistema inmune (residentes y procedentes de la sangre) que a su vez liberan otras sustancias que desencadenan cascadas de reacciones locales y vasodilatación (Costigan y Woolf 2000, Figura 17). Entre las células reclutadas encontramos principalmente plaquetas, mastocitos, macrófagos, células endoteliales, queratocitos y fibroblastos, que participan en la reparación de la lesión tisular. Las células lesionadas liberan H^+ , lípidos, adenosina, ATP y óxido nítrico (NO). Las plaquetas liberan histamina y también ATP. Los mastocitos liberan histamina, bradicininas, prostaglandina E_2 (PGE_2) y serotonina. Los macrófagos liberan interleucinas (IL-6, IL- 1β), el NGF y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α , del inglés *tumor necrosis factor*). Al conjunto de sustancias químicas liberadas localmente después de una lesión tisular, se le denomina “sopa inflamatoria”.

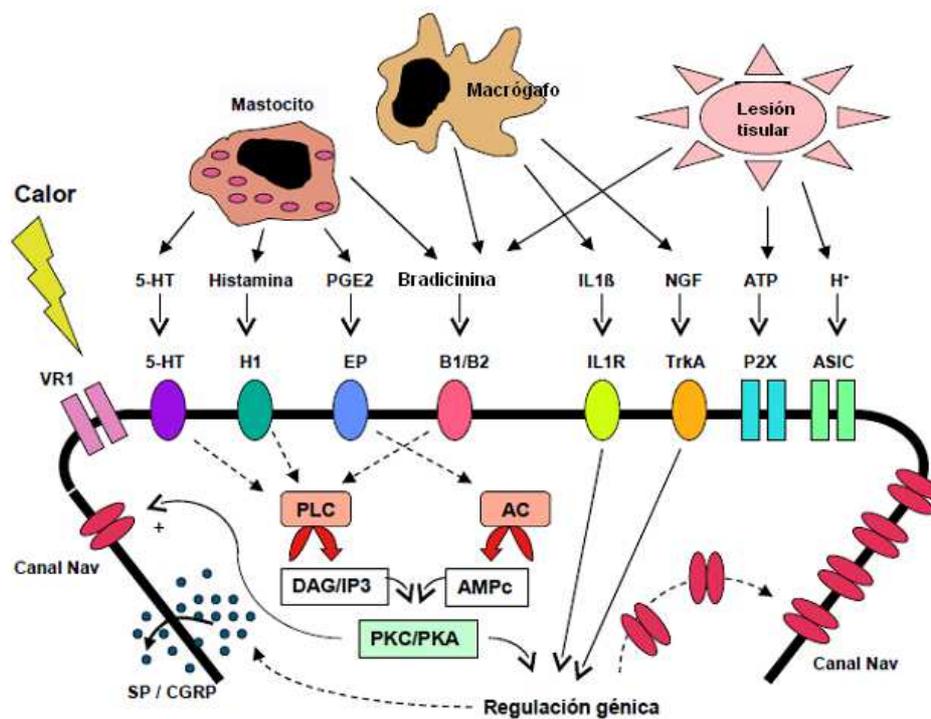


Figura 17. Sustancia químicas liberadas después de una lesión tisular inflamatoria. (Costigan y Woolf 2000).

Los nociceptores liberan a su vez sustancia P y CGRP, que participan en los fenómenos de vasodilatación periférica.

Los distintos mediadores de la inflamación actúan sobre receptores específicos situados en la membrana neuronal, se pueden agrupar en diversos tipos o categorías. Se mencionan los más relevantes:

- Receptores acoplados a la proteína G como son los receptores de la bradicinina (B1 y B2) y de la histamina, así como las endorfinas.
- Receptores tirosina-cinasa donde actúa el NGF (Trk A y Trk B)
- Receptores vaniloides de potencial transitorio (TRPV) sensibles a los H⁺, entre otros estímulos. (Linley JE y cols. 2010).
- Receptores de las prostaglandinas PGE₂, denominados EP

La activación de los receptores estimula las proteincinasas intracelulares (A y C) y cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK, del inglés *extracellular signal-regulated kinases*) que modifican las características de la membrana neuronal.

Si el estímulo inflamatorio persiste, se modifica la transcripción génica y la síntesis proteica en el núcleo del nociceptor, incrementando la síntesis y liberación de sustancia P, CGRP y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF del inglés *brain-derived neurotrophic factor*) a nivel del ADME y en la periferia (inflamación neurogénica). Además de neuropéptidos, la lesión inflamatoria induce la síntesis de canales iónicos (como el TRPV1) y receptores (ROM) que se expresan tanto en las terminaciones centrales como periféricas de los nociceptores (Ji RR y cols. 2004). En la periferia, la sobre-expresión de canales y receptores de la membrana neuronal reduce el umbral de excitación, ocasionando sensibilización periférica.

1.5.1. Sensibilización central

Estímulos nociceptivos intensos, repetidos y duraderos, inducen modificaciones (plasticidad) en las neuronas de la médula espinal que ocasionan un descenso en el umbral de activación, facilitando la transmisión nociceptiva. Estos cambios morfológicos y funcionales del SNC tienen como consecuencia la sensibilización central, clínicamente se manifiesta por los síntomas de hiperalgesia y alodinia. Los mecanismos implicados no están completamente establecidos, son significativos el incremento de la excitabilidad de la membrana neuronal, el aumento de la eficacia sináptica junto a la disminución de los mecanismos moduladores inhibitorios.

En la sensibilización central, tiene especial relevancia que el nociceptor incrementa sostenidamente la liberación de glutamato que actúa sobre receptores postsinápticos NMDA, AMPA y metabotrópicos. En la médula espinal, la activación de estos receptores junto a la acción de la sustancia P (receptores NK1), el CGRP, la bradisinina (receptor B₂) y la serotonina entre otros, origina la despolarización de la membrana post-sináptica; se favorece la entrada masiva de Ca⁺⁺ a la neurona y la movilización de Ca⁺⁺ intracelular, iniciándose los procesos de sensibilización central. El incremento de Ca⁺⁺ intracelular activa la COX-2, la óxido nítrico sintetasa, las cinasas del calcio y calmodulina (CaMKII), las proteincinasas A y C, y las ERK. Se inician respuestas intracelulares complejas que provocan cambios translacionales y transcripcionales, induciendo la expresión de genes tempranos (c-Fos, COX-2), y de respuesta tardía (prodinorfina, NK1, TrkB). La COX-2 induce la síntesis de prostaglandina E₂ que al actuar sobre el receptor EP₂ favorece la transmisión por los canales AMPA y NMDA y reduce la inhibición glicinérgica (Vardeh D y cols. 2009), incrementando la excitabilidad. Durante la sensibilización central, en particular después de una lesión nerviosa (modelos animales de dolor neuropático), se ha observado que disminuye el número de interneuronas inhibitorias GABAérgicas y glicinérgicas, lo que provoca la desinhibición de las neuronas del ADME, incrementando también su excitabilidad.

Se desconoce, de momento, el papel preciso que desempeñan las células de glía en la sensibilización nociceptiva central. Sin embargo, el aumento de la óxido nítrico sintetasa espinal, induce la síntesis de NO que difunde a neuronas adyacentes (Hervera A y cols. 2010) y también a células gliales que podrían participar en el mantenimiento de la sensibilización nociceptiva (Freeman SE y cols. 2008).

Debido a estos cambios neuroplásticos del SNC, se reduce el umbral de activación frente a estímulos periféricos, incluso se activan las neuronas espontáneamente, favoreciendo el síntoma de dolor.

1.5.2. Hiperalgnesia y alodinia

La hiperalgnesia y la alodinia reflejan los cambios plásticos del SNC. La alodinia es la aparición de dolor frente a un estímulo inocuo, mientras que la hiperalgnesia es la respuesta exagerada frente a estímulos dolorosos (Figura 18).

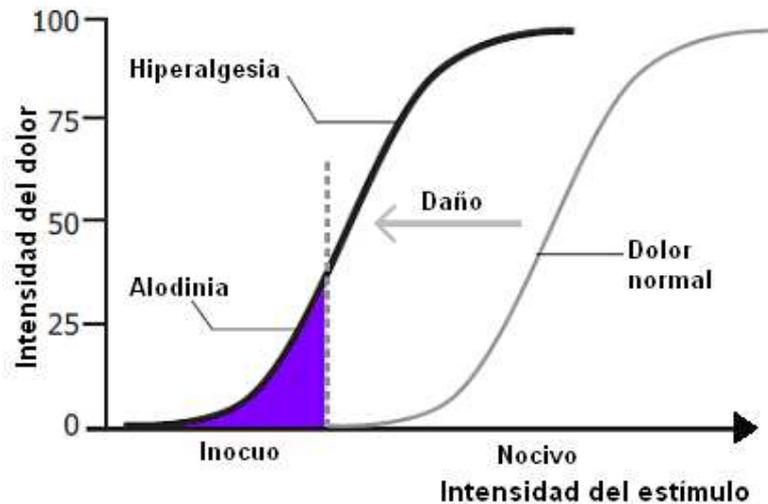


Figura 18. Sensibilización al dolor, (Cerveró y Laird 1996).

La hiperalgnesia primaria, aparece en el área inmediata a la lesión tisular, es la consecuencia de la sensibilización periférica y se explora principalmente mediante estímulos térmicos. La hiperalgnesia primaria siempre está asociada a una lesión real, ya que desaparece al curarse la lesión.

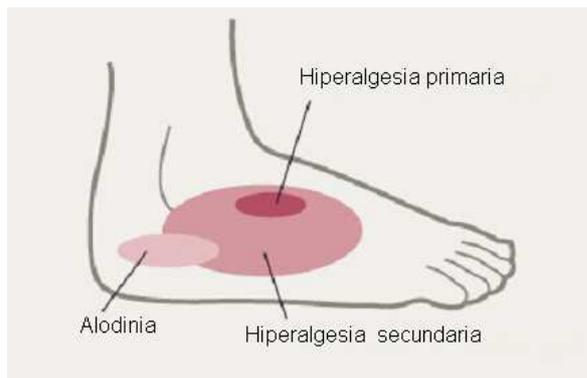


Figura 19. Sensibilización al dolor por una lesión periférica. (Rygh LJ 2005).

La hiperalgnesia secundaria es consecuencia de la sensibilización central, se observa al aplicar estímulos mecánicos (pero no térmicos) de baja intensidad en un área más periférica y extensa que rodea la lesión tisular (Figura 19, Rygh LJ y cols 2005). Su aparición es más lenta y tarda más en resolverse. La

hiperalgesia secundaria puede persistir después de la desaparición de la lesión que la originó.

La disminución de los umbrales nociceptivos, a consecuencia de una lesión periférica, pueden ponerse en evidencia utilizando estímulos mecánicos (filamentos de Von Frey) o térmicos (frío y calor) entre otros, y ha sido demostrada en modelos animales (Brennan TJ y cols. 2005) y en el hombre. Así, en voluntarios sanos, al practicar una incisión cutánea en la piel del antebrazo, previamente infiltrada con suero salino, aparece un área de hiperalgesia secundaria que puede llegar a los 12 cm²; sin embargo cuando los voluntarios fueron infiltrados con lidocaína previamente a la incisión, el área de hiperalgesia fue de unos 2 cm², es decir se pudo prevenir la aparición de hiperalgesia secundaria, apareciendo únicamente el área de hiperalgesia primaria (Kawamata M y cols. 2002).

1.6. Consecuencias de la lesión quirúrgica

1.6.1. Sensibilización nociceptiva inducida por la cirugía

La lesión tisular debida a la incisión quirúrgica activa los nociceptores periféricos y como consecuencia aparece dolor y sensibilización nociceptiva periférica; el porcentaje de nociceptores activados va disminuyendo en el tiempo, tal como ocurre en la evolución del dolor postoperatorio. Es un ciclo de corta duración, en el que la intensidad de dolor espontáneo es máxima, aproximadamente dos horas después de la lesión y desaparece progresivamente, de tal forma que según la magnitud y localización de la cirugía, tiene una duración aproximada entre 3-5 días. En el modelo de Kawamata y cols (2002), los voluntarios sanos, infiltrados con salino antes de la incisión en el antebrazo, refirieron máximo dolor en el momento de la incisión, disminuyó progresivamente el dolor hasta su desaparición a las 2 horas. Sin embargo, los sujetos infiltrados con lidocaína antes de la incisión no tuvieron dolor.

La lesión quirúrgica puede inducir cambios duraderos o permanentes, debido a fenómenos de neuroplasticidad y sensibilización central, ocasionando en algunos pacientes “dolor crónico post-quirúrgico” (Introducción 1.6.4.).

1.6.2. Respuesta neuro-humoral a la lesión quirúrgica

La agresión quirúrgica, además de activar las vías nociceptivas, origina una respuesta neuro-humoral generalizada, mediada por el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, es una reacción de defensa del organismo frente a la lesión tisular. El sistema inmune (liberación de TNF- α , IL1, IL6 y IL8) (Chrousos GP 2007; Wrona D 2006) y los cambios hormonales (liberación de corticoesterona, progesterona, catecolaminas, etc.) transmiten la información en una comunicación bidireccional, entre la periferia y el sistema nervioso, cuya función es la protección de la integridad del organismo.

El hipotálamo es el centro superior responsable de la respuesta neuro-humoral; la liberación de factores que activan la hipófisis, generan respuestas eferentes hormonales, liberando hormonas a la sangre. La liberación de CRH (hormona liberadora de la corticotropina) por el hipotálamo induce la liberación hipofisaria de ACTH (adrenocorticotropina), que al actuar sobre las glándulas suprarrenales, aumenta los niveles plasmáticos de cortisol. La presencia de dolor aumenta el cortisol plasmático que favorece la neoglucogénesis y eleva la glucemia. En la periferia el cortisol incrementa la utilización de ácidos grasos y triglicéridos, además libera proteínas del músculo cuya función es reparar la lesión tisular. El aumento plasmático del cortisol reduce la liberación de ACTH, por un mecanismo de información o retroalimentación negativa sobre el sistema hipotálamo-hipofisario.

La activación del sistema simpático periférico, mediado por la activación noradrenérgica central, incrementa la liberación de catecolaminas en la médula suprarrenal. El incremento de adrenalina plasmática ocasiona taquicardia y dilatación bronquial. La noradrenalina aumenta también la frecuencia cardíaca, induce vasoconstricción arteriolar y disminuye la motilidad intestinal.

En situaciones de estrés, se liberan otros factores hipotalámicos, como el factor liberador de la prolactina que al actuar sobre la hipófisis, aumenta los niveles plasmáticos de prolactina. La determinación de los niveles plasmáticos de estas hormonas (cortisol, prolactina, catecolaminas) y glucosa, se utiliza para evaluar el estrés peri-operatorio y la eficacia de la analgesia intra y postoperatoria.

En general, las respuestas fisiológicas al estrés quirúrgico son beneficiosas y necesarias para mantener la homeostasis y la integridad del organismo. Sin embargo, según la intensidad de la respuesta y la patología del paciente, pueden originar efectos adversos, tales como insuficiencia renal, isquemia coronaria, hipertensión, íleo paralítico o coma hiperosmolar, entre otros. En el periodo postoperatorio, la presencia de dolor (o su inadecuado tratamiento) puede alterar la función de diversos órganos y sistemas.

1.6.3. Consecuencias del tratamiento insuficiente del dolor postoperatorio

Múltiples estudios han investigado el impacto del dolor postoperatorio sobre las distintas funciones orgánicas y la recuperación post-quirúrgica del paciente. Los resultados muestran que el adecuado tratamiento del dolor peri-operatorio, unido a la ambulación / rehabilitación y la nutrición parenteral precoces (tratamiento multimodal), son los principales factores que contribuyen a la rápida recuperación y alta hospitalaria del paciente quirúrgico (White y cols. 2007; Kehlet H 2009). Sin embargo, el adecuado tratamiento del dolor, sin tener en cuenta los demás factores, no mejora los resultados. La presencia de dolor postoperatorio afecta, directa o indirectamente, a múltiples órganos y sistemas del organismo (Joshi GP y cols. 2005), los de mayor importancia son:

- Sistema cardiovascular: induce taquicardia, hipertensión arterial, arritmias y un mayor riesgo de isquemia coronaria.
- Sistema respiratorio. Según la localización de la cirugía, el dolor afecta la capacidad respiratoria, ya que para atenuar el dolor el paciente disminuye el movimiento del tórax, reduciendo la excreción mucosa e incrementando la incidencia de atelectasia e infección pulmonar; estas complicaciones son más frecuentes en la cirugía del tórax y supra-umbilical (De Cosmo G y cols. 2009; Hölscher AH y cols. 2006; Hofer S y cols. 2006).
- Sistema digestivo: durante la cirugía / anestesia, con frecuencia disminuye la perfusión mesentérica y la motilidad intestinal, ocasionando íleo paralítico postoperatorio que retrasa el inicio de la ingesta y el alta hospitalaria.

- Renal: la vasoconstricción renal disminuye el filtrado glomerular, incrementa la hormona antidiurética ocasionando retención hídrica; pueden aparecer edemas e insuficiencia renal.
- Alteraciones metabólicas: el aumento de la neoglucogénesis y la resistencia a la acción de la insulina ocasiona hiperglicemia. Puede presentarse lipólisis y proteólisis (con aumento de los cuerpos cetónicos en orina) y retraso de la cicatrización debido a un balance metabólico negativo.
- Otros efectos: Aumento en la incidencia de infecciones del campo quirúrgico facilitada por vasoconstricción y déficit del sistema inmune. El dolor disminuye también la movilidad del paciente que permanece más tiempo en cama, aumentando el riesgo de tromboembolismo pulmonar y venoso. Para su prevención, actualmente se debate si es suficiente el tratamiento con heparina de bajo peso durante 11 días (Varpe P y cols. 2009), o si se debería prolongar hasta los 30 días (Rasmussen MS y cols. 2009).

El incremento de la morbilidad relacionado con el tratamiento insuficiente del dolor postoperatorio, prolonga el tiempo de estancia hospitalaria y aumenta el gasto sanitario.

1.6.4. Dolor crónico postquirúrgico

En un porcentaje elevado de pacientes (aproximadamente un 30%), el dolor persiste después de la curación de la herida quirúrgica. La definición del dolor crónico post-quirúrgico (DCPQ) es: dolor de más de tres meses de duración, relacionado con una cirugía previa, sin persistencia de la causa que motivó la cirugía. En los pacientes que presentan DCPQ deben excluirse otras causas de dolor, como la presencia de infección, progresión neoplásica u otras (Macrae WA 2008). Los factores predictivos en la aparición de DCPQ son: la presencia de dolor previo a la cirugía, el dolor postoperatorio intenso y su tratamiento insuficiente, el tipo de cirugía y probablemente el tipo de anestesia (Chauvin M 2009; Eisenach JC 2006). Diferentes estudios muestran gran variabilidad en la incidencia de DCPQ, oscilando entre el 10% y el 80%. Su mecanismo no está bien establecido (Kehlet H y cols 2010) aunque podría estar relacionado con

fenómenos de neuroplasticidad y sensibilización nociceptiva central (Akkaya T y cols. 2009). El DCPQ tiene características de dolor neuropático o mixto, responde a antihiperálgicos anticomociales, antidepresivos tricíclicos y antagonistas del receptor NMDA, como la ketamina. Se ha demostrado que la analgesia postoperatoria realizada mediante bloqueos nerviosos, centrales o periféricos, reduce la incidencia de cronificación del dolor, en comparación a tratamientos analgésicos intravenosos (Chauvin M 2009).

Analizaremos, a continuación, los factores predictivos que tienen mayor relevancia y podrían ser modificados en el peri-operatorio para disminuir la incidencia del DCPQ (Perkins FM y cols. 2002):

- *Periodo Preoperatorio*: presencia de dolor moderado o severo de al menos 1 mes de duración, reintervención quirúrgica, labilidad psicológica, posibilidad de compensación económica.
- *Intraoperatorio*: abordaje quirúrgico agresivo con lesión nerviosa importante. Administración intraoperatoria de opioides de corta duración (fentanilo, remifentanilo), ya que inducen hiperálgia opioide en el postoperatorio inmediato que facilita la sensibilización central.
- *Postoperatorio*: Dolor agudo postoperatorio moderado o severo, pacientes oncológicos que reciben radioterapia o quimioterapia, depresión y/o labilidad psicológica, ansiedad y síndromes neuróticos.

Varios estudios muestran claramente una estrecha relación entre los factores predictivos enumerados y la aparición de DCPQ. En cirugía torácica, el dolor intenso postoperatorio se correlaciona con la persistencia de dolor transcurrido un año de la cirugía (Gottschalk A y cols. 2008). El dolor severo en el periodo postparto, independientemente del tipo de parto, es un factor que predice la cronificación del dolor y aparición de depresión en la madre (Eisenach JC y cols. 2008).

La prevención del DCPQ se basa en administrar una buena analgesia peri-operatoria (pre, intra y post-operatoria), que de momento parece ser la mejor estrategia preventiva, aunque son necesarios estudios adicionales para poder confirmar este hecho. La eficacia de los fármacos utilizados para prevenir la aparición de DCPQ no ha sido establecida de forma definitiva (Tiippana EM y

cols. 2007), sin embargo los fármacos anti-hiperalgésicos tales como la ketamina (antagonista del NMDA) o la gabapentina / pregabalina, parece que tienen una cierta utilidad.

1.6.5. Influencia del tipo de anestesia sobre la intensidad y duración del dolor postoperatorio

En la actualidad, se utilizan dos modalidades de anestesia general, la balanceada en la que se asocian agentes anestésicos inhalados y endovenosos, y la endovenosa total (TIVA: del inglés *total intravenous anaesthesia*). En algunas cirugías y pacientes, se emplea anestesia combinada (regional+general), en la que se asocian anestesia general y regional central o periférica. Independientemente de la modalidad anestésica, la analgesia intraoperatoria se obtiene mediante la administración de opioides, anestésicos inhalatorios y/o anestésicos locales.

Se han evaluado los requerimientos de analgesia postoperatoria comparando los analgésicos que han recibido los pacientes durante la cirugía:

- a) *opioides* (en la anestesia general).
- b) *anestésicos locales* (en anestesia raquídea, bloqueos de plexo, de nervio periférico, o infiltración de la herida quirúrgica).
- c) *opioides+anestésicos locales* (anestesia combinada).

Los resultados muestran que siempre que se utilizan anestésicos locales durante la cirugía, bien sea mediante técnicas de infiltración local o bloqueo (anestesia regional), se reduce la intensidad del dolor y el consumo de analgésicos en el postoperatorio (Richman EM y cols. 2006; McLain RF y cols. 2005; McLain RF y cols.2004). Por otra parte, si durante la anestesia general, se utilizan opioides y/o anestésicos inhalados (anestesia balanceada), el consumo de analgésicos en el postoperatorio es mayor. Los opioides de uso más frecuente en anestesia general son el fentanilo, el remifentanilo, el alfentanilo y en algunos países el sufentanilo, todos ellos con características comunes tales como una elevada eficacia analgésica y una duración de acción corta o ultracorta (Kissin I y cols. 2000; Guignard B y cols. 2000). Se ha postulado que podría existir una relación inversa entre la duración de acción del opioide y la aparición de sensibilización nociceptiva, es decir que cuanto más

corta es la duración de acción del opioide mayor sensibilización y posibilidad de aparición del DCPQ, aunque estos resultados no han sido demostrados de forma definitiva en el hombre. Los anestésicos halogenados no incrementan la sensibilización nociceptiva, más bien parece que podrían reducir la hiperalgesia (Richebé P y cols. 2009).

Es importante mencionar que durante la anestesia general los anestésicos intravenosos y/ o halogenados no consiguen un bloqueo total de los impulsos nociceptivos hasta el cerebro, y en el plasma se encuentran niveles elevados de catecolaminas, cortisol, glucosa y lactato que reflejan la respuesta neuro-humoral al estrés quirúrgico (Baldini G y cols. 2008). Sin embargo, el bloqueo total de la transmisión nerviosa por acción de la anestesia regional o central con anestésicos locales, es tan efectiva, que no se observa respuesta neuro-humoral de estrés quirúrgico.

1.6.6. Anestesia total endovenosa utilizando remifentanilo como anestésico principal. Hiperalgesia opioide

Se revisan a continuación las principales características de este fármaco, puesto que ha sido utilizado como anestésico en el presente proyecto. El remifentanilo (Figura 20), conocido en los primeros ensayos como G187084B (James MK y cols. 1991), es un opioide sintético, agonista de los ROM de acción ultracorta, con una vida media < a 10 minutos.

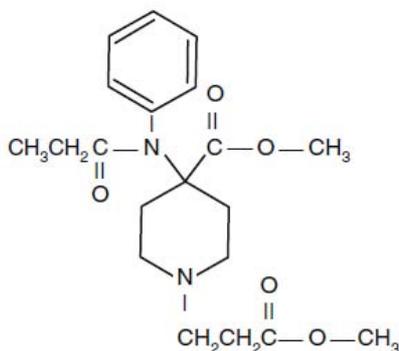


Figura 20. El remifentanilo. Clorhidrato del éster metílico del ácido 3-[4-metoxicarbonil-4-[(1-oxopropil)-fenilamino]-1-piperidina] propanoico.

Se metaboliza por hidrólisis de la unión metil-éster (Selinger K y cols. 1995), por la acción de estererasas inespecíficas plasmáticas que se sintetizan en los distintos tejidos y la sangre, sin intervención hepática. Es interesante mencionar que el déficit de colinesterasas no modifica su metabolismo (Manullang J, Egan

TD 1999), ya que no están implicadas en su metabolismo. El primer metabolito que aparece es el ácido de remifentanilo o GI-90291, que por desalquilación origina el segundo metabolito el GI-94219. Ambos tienen escasa eficacia analgésica y se eliminan por vía renal; en pacientes con insuficiencia renal no existe riesgo para el paciente debido a su escasa toxicidad. En la insuficiencia hepática grave y en la fase anhepática de los trasplantes de hígado también puede utilizarse el remifentanilo, debido a su metabolismo plasmático. Las características farmacocinéticas del remifentanilo son de gran utilidad en la práctica de la anestesia quirúrgica, ya que la duración de su efecto es predecible (Wagner KJ y cols. 2007) y se puede adaptar fácilmente a las diferentes fases quirúrgicas y a la duración de la cirugía.

Sin embargo, el remifentanilo presenta efectos indeseables que deben tenerse en cuenta. Al igual que los otros opioides utilizados en anestesia, puede ocasionar rigidez muscular, hipotensión, bradicardia y depresión respiratoria. En el caso del remifentanilo, los efectos indeseables desaparecen rápidamente, al interrumpir su administración, debido a su rápida eliminación.

Todos los opioides, de acción corta o ultra-corta, pueden inducir efectos pronociceptivos (hiperalgesia, alodinia) en el postoperatorio, este efecto ha sido demostrado en modelos animales (Vardanyan y Porreca 2008; Cabañero y cols, 2009) y en el hombre (Mitra S 2008; Chu LF y cols. 2006). La liberación de dinorfina a nivel espinal y la activación de los sistemas facilitadores descendentes que tienen su origen en la médula ventromedial rostral podrían explicar, al menos en parte, los efectos pronociceptivos de los opioides (Luo MC y cols. 2008). Estudios iniciales en humanos revelaron que el remifentanilo induce hiperalgesia y un aumento en los requerimientos de analgésicos en el postoperatorio inmediato (Guignard y cols. 2000). Posteriormente, se ha demostrado que la hiperalgesia inducida por el remifentanilo depende de la relación dosis/tiempo. Así, pequeñas dosis administradas durante un tiempo prolongado no desencadenan hiperalgesia, mientras que igual dosis administrada en un menor tiempo sí es capaz de generarla; la hiperalgesia no tiene relación con la dosis total administrada ni con la duración de la infusión (Cabañero D y cols. 2009). La hiperalgesia se produce al existir una elevada concentración de remifentanilo en los receptores μ . El rápido metabolismo

del remifentanilo impide su acumulación en los receptores, cuando se administra en bolos menores o infusión continua a bajas dosis; pero no se logra evitar al administrar dosis elevadas en un tiempo reducido. En pacientes voluntarios sanos, durante cirugía menor, se ha podido demostrar que dosis bajas de remifentanilo (0,05- 0,1) no inducen hiperalgesia (Gustorff B y cols. 2002; Koppert W y cols. 2003), mientras que dosis mayores (0,2-0,4 $\mu\text{kg}/\text{min}$), inducen hiperalgesia significativa en el postoperatorio (Schmidt S y cols. 2007). Lahtinen P y cols. (2008) han demostrado que dosis de 0,3 $\mu\text{kg}/\text{min}$ de remifentanilo, durante la cirugía cardio-torácica, no produce hiperalgesia.

Debido a las características del fármaco, hay que tener en cuenta la posibilidad de que aparezcan simultáneamente hiperalgesia y tolerancia aguda, lo que podría dificultar el manejo del dolor intra y postoperatorio en estos pacientes. La hiperalgesia inducida por los opioides se suma a la hiperalgesia inducida por la lesión quirúrgica; esto implica que aunque se eliminase el opioide del régimen anestésico, el paciente seguiría teniendo dolor postoperatorio, hiperalgesia y alodinia, aunque de menor intensidad y duración. La administración intraoperatoria de remifentanilo, incrementa la intensidad, magnitud y duración de la hiperalgesia postoperatoria y podría estar en relación con la aparición de DCPQ.

Puesto que los opioides utilizados en el perioperatorio, por cualquier vía de administración (endovenosa, intratecal, epidural), inducen hiperalgesia postoperatoria (Angst y Clark 2006), se han investigado diversos procedimientos para reducir o evitar este efecto. La disminución de la hiperalgesia postoperatoria reduce el consumo postoperatorio de analgésicos y también la aparición de DCPQ. Se revisan a continuación, los fármacos que hasta el momento han resultado eficaces para disminuir la hiperalgesia postoperatoria y también el DCPQ.

1.6.7. Fármacos antihiperalgésicos

La prevención / tratamiento de la hiperalgesia postoperatoria es un tema controvertido. Los principales fármacos anti-hiperalgésicos que han demostrado ser eficaces en el hombre son los antagonistas de los receptores NMDA (ketamina), los gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) y la

lidocaína endovenosa; otros agentes como los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), los agonistas α_2 -adrenérgicos (clonidina) o el N₂O tienen efecto anti-hiperalgésico en modelos animales de dolor post-operatorio, pero este efecto no ha podido ser demostrado de forma definitiva en el hombre.

Fármacos como la ketamina y el N₂O bloquean la unión del glutamato al receptor NMDA (Joly V y cols. 2005; Richebé P y cols. 2005), la ketamina ha demostrado ser efectiva en el hombre. Así, el meta-análisis de Bell RF y cols. (2006) basado en 2.240 pacientes mostró que la administración peri-operatoria de ketamina a dosis sub-anestésicas (0,15 mg/kg), redujo el consumo de morfina en las primeras 24 horas del postoperatorio. Sin embargo, se han descrito multitud de modos y pautas de administración de ketamina en el perioperatorio, sin que se conozca de forma fehaciente la mejor de ellas.

La mayoría de los estudios, han mostrado que dosis bajas de ketamina endovenosa, administradas en infusión junto al remifentanilo (u otro opioide), han reducido la hiperalgesia mecánica y los requerimientos de analgésicos en el postoperatorio (Luginbühl M y cols. 2003). Así, un bolo de ketamina de 0,15 mg/kg seguido de una infusión continua de 2 μ /kg/minuto redujo los requerimientos intraoperatorios de remifentanilo y el consumo postoperatorio de opioides (Guignard y cols 2002). Sin embargo, otros autores no han podido demostrar la eficacia de la ketamina en el hombre, evaluada mediante el consumo postoperatorio de morfina (Engelhard T y cols. 2008). El efecto beneficioso de la ketamina, tampoco pudo ser demostrado en la cirugía de escoliosis en niños que recibieron un bolo inicial de ketamina de 0,5 mg/kg seguido de una infusión de 0,4 μ g/kg/minuto; en el intraoperatorio se utilizó remifentanilo a dosis de 0,3 μ g/kg/min, aumentando o disminuyendo su administración en relación a los cambios en las constantes hemodinámicas (Engelhardt y cols 2008).

Los resultados actuales sobre la prevención de la hiperalgesia postoperatoria mediante ketamina en infusión y/o bolus durante la cirugía, no son concluyentes, probablemente debido a las distintas dosis y protocolos utilizados y a la intensidad y modo de evaluación del dolor en los distintos estudios (Carstensen y Møller 2010).

El N₂O o gas hilarante, tiene acción anti-hiperalgésica en diversos modelos animales, debido a que bloquea parcialmente los receptores NMDA (Richebé P y cols. 2005). El efecto antinociceptivo del N₂O se debe, al menos en parte, a la liberación de POE en la sustancia gris periacueductal y a un aumento de la actividad noradrenérgica en el locus cerúleo; de esta forma favorecería los sistemas inhibidores antinociceptivos descendentes con efecto modulador a nivel espinal. En ratas, el N₂O modula además la acción del glutamato sobre los receptores NMDA y AMPA (Georgiev SK y cols. 2008), sin embargo de momento, no hay estudios que demuestren su efectividad en el hombre. Se ha sugerido que la asociación de N₂O y ketamina podría ser beneficiosa para reducir la hiperalgesia postoperatoria, en especial cuando se utiliza el remifentanilo como anestésico principal.

Los denominados gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) también han demostrado eficacia en la prevención de la hiperalgesia postoperatoria en el hombre. Actúan sobre la sub-unidad $\alpha_2\text{-}\delta$ del canal del calcio, reduciendo la sensibilización central. En la mayoría de estudios (6 de 10) en 1640 pacientes, la administración peri-operatoria de gabapentina redujo el consumo de opioides y mejoró la analgesia postoperatoria (Dauri M y cols. 2009). Sin embargo, la disminución del consumo de analgésicos no se acompañó de una disminución de la intensidad de dolor (Mathiesen y cols. 2008; Rusy y cols. 2010). Respecto a dosis y pautas de administración no hay acuerdo definitivo; dosis de gabapentina entre 300-1200 mg, administradas antes de la cirugía, parecen ser efectivas (Tiippana EM y cols. 2007).

La pregabalina, tiene efectos similares a la gabapentina sobre el ahorro postoperatorio de opioides (Mathiesen O y cols. 2008; Dauri M y cols. 2009), aunque una revisión sistemática exhaustiva muestra que no hay estudios suficientes para poder demostrar los beneficios de la pregabalina, en la prevención de la hiperalgesia postoperatoria (Moore RA y cols. 2009).

Los fármacos estabilizadores de la membrana, como la lidocaína administrada en bolo seguida de una infusión endovenosa, disminuyeron el dolor postoperatorio y los requerimientos de morfina después de cirugía abdominal (Koppert W y cols. 2004). Otros autores no han podido demostrar este efecto después de cirugía ortopédica (Martin F y cols. 2008), por lo que el efecto de la lidocaína es controvertido, de momento. Sin embargo, la infiltración

subcutánea con lidocaína u otros anestésicos locales antes de la incisión quirúrgica, disminuye la sensibilización central y el área de hiperalgesia (Dias MP y cols. 2008).

1.7. Tratamiento del dolor agudo postoperatorio. Analgesia multimodal o balanceada

En la analgesia postoperatoria, el objetivo es adecuar al tipo de cirugía e intensidad del dolor esperado el protocolo de tratamiento, es decir los fármaco/s, dosis, vía/s y modo/s de administración. Generalmente se utilizan escalas de terapéutica analgésica similares a la recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el tratamiento del dolor oncológico (WHO 1986). El modelo de la OMS propone la utilización de combinaciones de analgésicos sobre la base de la intensidad del dolor del paciente oncológico, estas escalas se han adaptado al dolor postoperatorio (Allvin R y cols.1998, EuroPain Task Force). En la analgesia postoperatoria, además de fármacos por vía sistémica es posible simultanear bloqueos centrales y periféricos. La analgesia “multimodal o balanceada” (Kehlet H y cols. 1993; Buvanendran y Kroin 2009) es la utilización simultánea de dos o más fármacos o procedimientos analgésicos (fármacos \pm infiltración de la herida con anestésicos locales \pm bloqueos centrales / periféricos), lo que permite bloquear o inhibir la transmisión del dolor a distintos niveles. La analgesia multimodal sistémica se basa en la administración de asociaciones o combinaciones de analgésicos con diferente mecanismo de acción, incrementando en algunos casos su eficacia por un efecto analgésico sinérgico o aditivo. Las asociaciones permiten reducir la dosis de cada fármaco (individualmente) y por tanto disminuir los efectos adversos; en la monoterapia es preciso usar dosis mayores del analgésico para obtener el mismo efecto, por lo que los efectos indeseables son generalmente mayores (White PF 2008; Schumann R y cols. 2003). En el arsenal terapéutico disponible, todos los grupos farmacológicos que inducen analgesia tienen limitaciones en cuanto a su eficacia y/o los efectos adversos que pueden ocasionar.

Los grupos o familias de fármacos utilizados en la actualidad en el tratamiento del dolor postoperatorio incluyen:

- analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos: AINE
- analgésicos-antitérmicos (paracetamol, metamizol)
- anestésicos locales
- anti-hiperálgescos y co-analgésicos
- opioides (mayores y menores)

Limitaciones de espacio impiden revisar en profundidad los distintos grupos de analgésicos, por lo que en la presente introducción sólo se revisan detalladamente aquellos fármacos y procedimientos que tienen relevancia para el trabajo experimental.

1.7.1. Analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE). Farmacología del ketorolaco

Los AINE inhiben las enzimas ciclo-oxigenasa (COX-1 y 2) a nivel periférico y del SNC; su utilidad en el tratamiento del dolor postoperatorio se debe a su efecto anti-inflamatorio y analgésico, pudiendo además disminuir la hiperalgesia post-quirúrgica en modelos animales. Carecen de efectos secundarios sobre el estado de conciencia y la respiración, sin embargo, presentan un efecto gastrolesivo e inhiben la agregación plaquetaria por lo que pueden tener efectos sobre la coagulación. Pueden inducir hipertensión, otros efectos cardiovasculares y renales, especialmente en la población geriátrica. En el presente trabajo se utiliza el ketorolaco, administrado mediante PCA endovenosa; este modo de administración ha permitido establecer y cuantificar con precisión los requerimientos postoperatorios del fármaco. Revisamos a continuación sus principales características.

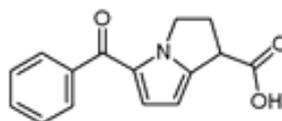


Figura 21. Ketorolaco. Acido (±)-5-benzoil-1H-2,3-dihidropirrolina-1-carboxilato de 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol, con fórmula empírica C₁₉H₂₉N₂O₆

El ketorolaco es un AINE que se presenta en forma racémica de la sal de ketorolaco trometamol (Figura 21). Es un polvo blanquecino, cristalino con punto de fusión a los 160-170°C. La exposición a la luz decolora el producto y lo inactiva, por lo que es preciso conservarlo en un envase oscuro; sin embargo no se altera por el calor ni la humedad. Es soluble en agua, ligeramente soluble en etanol e insoluble en otros solventes orgánicos. Los viales inyectables, utilizados en el presente estudio, contienen 30 mg de ketorolaco en 1 ml de agua y etanol, es un líquido transparente con ligero color amarillento.

Se absorbe bien por todas las vías, administrado por vía intravenosa tiene una vida media de aproximadamente 5,6 horas (4,0-7,9 horas). El metabolismo es hepático, por hidroxilación y conjugación, los metabolitos se eliminan por el riñón, por ello en los pacientes con insuficiencia renal se prolonga el tiempo de eliminación que pasa a ser de 6-19 horas.

Actúa inhibiendo la enzima ciclo-oxigenasa favorecedora de la transformación del ácido araquidónico en prostaglandina PGE₂ (relacionada con la aparición de dolor e hiperalgesia de larga duración) y PGI₂ (vinculada a la aparición de dolor inmediato y de corta duración). Al reducirse los niveles de prostaglandinas en la periferia disminuye el dolor, la inflamación y la sensibilización periférica. A nivel espinal, disminuye la sensibilización central y la transmisión de estímulos dolorosos al SNC, probablemente debido a la inhibición de la COX-2, si bien la implicación de esta enzima en la sensibilización central no está completamente establecida. El ketorolaco carece de acción directa sobre los receptores opioides, aunque debido a su eficacia, se ha postulado que la analgesia inducida por 30 mg de ketorolaco es similar a la de 10 mg de morfina (Gillis y Brogden 1997). La forma S (-) del ketorolaco es más analgésica que anti-inflamatoria.

La inhibición de las COX por el ketorolaco reduce también la producción de tromboxano A₂ que es un agregante plaquetario; la inhibición de la agregación plaquetaria se correlaciona con los niveles plasmáticos del fármaco, es reversible y de baja intensidad, por lo que su relevancia clínica en el periodo postoperatorio es escasa. En un estudio controlado con placebo en pacientes que recibieron ketorolaco o placebo, el tiempo medio de sangría fue de 5,5 y 4,8 minutos para el ketorolaco y el placebo respectivamente (Yee y Bruno 1986). Otro trabajo en voluntarios sanos, a los que se administraron 30 mg de

ketorolaco 4 veces al día durante cinco días, no mostró cambios significativos en el tiempo de sangría, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina ni tiempo parcial de tromboplastina (Conrad KA y cols. 1998). Tampoco se ha observado aumento del sangrado perioperatorio al asociar ketorolaco a heparina de bajo peso molecular (Yee y Bruno 1987). En general, no es aconsejable utilizar ketorolaco, ni otros AINE, en pacientes con tiempo de sangría prolongado, antecedentes de sangrado o úlcera péptica gastrointestinal.

El ketorolaco no disminuye el peristaltismo intestinal, o sea no produce íleo o estreñimiento, la incidencia de náusea y vómitos postoperatorios es menor que en los pacientes que reciben analgesia opiode.

Puesto que existe sinergia entre la mayoría de AINE y los opiodes, la administración simultánea de ketorolaco y morfina permite la reducción de la dosis de ambos, en lo que se denomina protocolo analgésico de “ahorro de morfina”.

1.7.2. Fármacos antitérmico-analgésicos

Estos fármacos carecen de efecto anti-inflamatorio, pero debido a su baja toxicidad y a que potencian el efecto analgésico de los AINE, son ampliamente utilizados en el tratamiento del dolor postoperatorio leve-moderado. Interaccionan de forma sinérgica con los AINE (Miranda HF y cols. 2006) y los opiodes (Filitz J y cols. 2008), y son uno de los principales componentes de la analgesia multimodal. El paracetamol ejerce su efecto analgésico a nivel del SNC, su mecanismo no está completamente establecido, ya que aparentemente no inhibe las COX-1 o 2 y carece de efecto anti-inflamatorio o antiagregante plaquetario.

El metamizol (pirazolona) es un analgésico de acción central, cuyo mecanismo tampoco se conoce con exactitud, si bien podría incrementar los niveles de serotonina en el SNC. Tiene efecto analgésico, antipirético y antiespasmódico, sin acción lesiva sobre la mucosa gástrica. Se ha descrito que en determinados grupos poblacionales (Bäckström M y cols. 2002) puede ocasionar alteración de la quimiotaxis de los granulocitos; está contraindicado en pacientes con

antecedentes de enfermedades hematopoyéticas y agranulocitosis por exposición previa al metamizol.

1.7.3. Anestésicos locales y co-analgésicos

Los anestésicos locales, administrados por vía espinal (intradural o epidural) o aplicados a nivel de los troncos y nervios periféricos, impiden totalmente la transmisión nerviosa produciendo analgesia intra y post-operatoria.

Actúan de forma reversible impidiendo la entrada masiva de Na^+ en la neurona, sin embargo, la duración de acción es variable dependiendo de las características del anestésico local administrado. La extensión de la anestesia varía en función de la vía / modo de administración, ya sea infiltración local, perineural, plexular, epidural o intradural. La absorción sistémica accidental masiva, puede inducir efectos adversos neurológicos y cardiovasculares severos. Administrados por vía endovenosa de forma controlada, pueden ser útiles para el diagnóstico y tratamiento de algunos dolores neuropáticos.

En la actualidad, está demostrado que la combinación de bloqueos nerviosos (periféricos o centrales) con fármacos analgésicos por vía sistémica mejora la calidad de la analgesia postoperatoria (Le-Wendling y Enneking 2008; Ilfeld BM y cols. 2004; Richman JM y cols. 2006), por lo que esta técnica se utiliza ampliamente en la práctica clínica.

A las dosis utilizadas clínicamente, los anti-hiperalgésicos y co-analgésicos, tienen escaso efecto analgésico, aunque potencian el efecto analgésicos de los opioides y podrían prevenir la sensibilización nociceptiva postoperatoria (Sen H y cols. 2009). Los efectos anti-hiperalgésicos de la ketamina y la gabapentina han sido descritos anteriormente (ver apartado 1.6.7).

1.8. Analgésicos opioides

Los analgésicos opioides son sustancias de origen natural (derivadas del opio), semi-sintético o sintético que actúan uniéndose a proteínas específicas de membrana denominadas receptores opioides y reproducen la modulación inhibitoria fisiológica que ejerce el SOE sobre la transmisión nociceptiva (ver apartado 1.4 Sistema Opiode Endógeno).

Tabla 3. Afinidad de los analgésicos opioides por los receptores opioides mu (ROM), delta (ROD) y kappa (ROK)

Opioide	Receptores Opioides		
	ROM	ROD	ROK
Morfina	AG + + +	AG +	AG +
Metadona	AG + + +	AG +	-
Fentanilo	AG + + +	AG +	-
Meperidina	AG + +	AG +	AG +
Buprenorfina	AP + +	-	AG + +
Pentazocina	AN +	AG +	AG + +
Oxicodona	AG + + +	AG +	AG +
Naloxona	AN + + +	AN +	AN + +
Naltrexona	AN + + +	AN +	AN + +

AG= agonista; AN=antagonista; AP= agonista parcial
(Modificado de Álvarez y Farré 2005).

Todos los analgésicos opioides utilizados en la práctica clínica se unen a ROM y algunos de ellos pueden unirse además a otros receptores, como los ROD (morfina) y ROK (oxicodona, buprenorfina), (Tabla 3). En la clínica humana, los opioides han demostrado una gran eficacia analgésica, aunque originan múltiples efectos secundarios.

Los analgésicos opioides se clasifican según su afinidad por los receptores (mu, delta y kappa) en cuatro tipos o grupos:

- *Agonistas puros*: opioides que poseen una gran afinidad y eficacia por un determinado receptor. Citaremos como ejemplo, el fentanilo o el remifentanilo que se consideran agonistas puros del ROM.
- *Agonistas parciales*: tienen afinidad por más de un tipo de receptor opioide, pero menor eficacia que los agonistas puros (buprenorfina).
- *Antagonistas*: son fármacos con elevada afinidad por los receptores opioides pero que carecen de eficacia, es decir que no poseen efecto analgésico. Los

antagonistas (naloxona, naltrexona) impiden o revierten todos los efectos farmacológicos de los agonistas.

- *Agonistas-antagonistas*: fármacos que presentan una acción agonista en un receptor opioide y agonista parcial o antagonista en otro receptor (pentazocina).

También se clasifican por su eficacia analgésica, existiendo dos grandes grupos: los *opioides menores* como son la codeína y el tramadol y los *opioides mayores* como la morfina, metadona, oxycodona, hidromorfona, fentanilo, remifentanilo, alfentanilo, entre otros.

1.8.1. Efectos farmacológicos de los opioides

Debido a la amplia distribución de los RO en el organismo, la administración de analgésicos opioides induce múltiples y simultáneos efectos farmacológicos, tanto beneficiosos como indeseables. Los opioides mayores carecen de “techo” analgésico, por lo que es posible incrementar las dosis hasta obtener el efecto deseado. Por lo general, la dosificación de los opioides está limitada por la aparición de efectos adversos (EA) que son incompatibles con el bienestar del paciente. Los opioides exógenos como la morfina, inducen además la liberación de POE en centros supraespinales y posiblemente incrementan la actividad de los sistemas inhibitorios descendentes que envían información desde la MVR al asta dorsal medular.

Los analgésicos opioides, por su acción indirecta en las interneuronas GABAérgicas, incrementan la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, que está implicado en el procesamiento de las sensaciones placenteras (euforia), en la sedación, y los sistemas de memoria y el aprendizaje. En los centros bulboespinales de control de la respiración, los opioides reducen la sensibilidad al CO₂ y modifican el patrón respiratorio, disminuyendo la amplitud (volumen corriente) y la frecuencia respiratoria, pudiendo ocasionar depresión respiratoria. Otros efectos centrales, de los analgésicos opioides, son la inhibición del reflejo de la tos (antitusígenos), miosis, alteraciones del centro termorregulador, la inducción de náusea y vómito. En la hipófisis, los opioides incrementan los niveles de ACTH, de hormona del crecimiento y de hormona antidiurética (reduce la diuresis), sin embargo disminuyen la TSH (hormona tiro-estimulante) y las hormonas gonadotróficas (Flórez J. 2003).

Tabla 4. Principales efectos farmacológicos de los analgésicos opioides

Efectos de los Opioides	Utilidad Terapéutica
Analgesia	Tratamiento del Dolor
Sedación / sueño	Anestesia, sedación
Disfunción intestinal / íleo	Antidiarreico
Depresión reflejo tos	Antitusivos
Depresión respiratoria	Tratamiento de la disnea
Nausea, emésis	
Retención urinaria	
Neurotoxicidad	
Tolerancia / dependencia	
Dolor paradójico / hiperalgesia	

En la periferia, a nivel del tracto gastrointestinal disminuyen la motilidad y la reabsorción de fluidos, aumentan el tono de los esfínteres, inducen íleo y constipación. En el sistema cardiovascular provocan bradicardia y una ligera vasodilatación arterial y venosa; algunos opioides inducen liberación de histamina (morfina, fentanilo), favoreciendo la aparición de hipotensión y prurito. Disminuyen las contracciones uterinas. Los múltiples efectos farmacológicos (Tabla 4), de los analgésicos opioides, se deben a la diversidad de tipos / subtipos de sus receptores opioides y a su distribución anatómica.

La eficacia analgésica de los opioides presenta una gran variabilidad interindividual que podría estar en relación con distintos factores como la aparición de tolerancia, hiperalgesia, polimorfismos de los RO o mutaciones genéticas que modifican su metabolismo. Hasta el momento, se han descrito mutaciones que afectan a los distintos receptores opioides (SNPs o polimorfismos de un solo nucleótido) y/o a las enzimas responsables de su metabolismo (citocromo P-450, CYP2D6), que modifican el efecto y la cinética de los mismos (Kadiev E y cols. 2008).

En la práctica clínica se denomina “tolerancia” a la necesidad de incrementar las dosis de un opioide para obtener el mismo efecto analgésico. En humanos, la tolerancia aparece generalmente tras la administración crónica de dosis altas de opioides, como ocurre en el tratamiento del dolor oncológico, aunque también se ha descrito tolerancia aguda después de administrar dosis únicas. La tolerancia se debe a cambios adaptativos del sistema nervioso que aparecen tras la estimulación continua/repetida de los RO. Los requerimientos de opioides, también pueden estar aumentados debido a la aparición de hiperalgesia opioide, fenómeno ya descrito anteriormente (apartado 1.6.6).

1.8.2. Farmacocinética de los opioides. Vías y modos de administración

Los opioides se absorben por todas las vías con biodisponibilidad variable, en función de la vía de administración. Los opioides lipofílicos y no ionizados atraviesan con más facilidad las membranas, alcanzando rápidamente los RO situados en el SNC. Se metabolizan en el hígado, con la excepción del remifentanilo que se metaboliza en el plasma por las esterasas sanguíneas; algunos metabolitos de los opioides (como la morfina-6-glucurónido) tienen efecto analgésico. Los opioides con gran volumen de distribución, como la morfina, se eliminan más lentamente, mientras que los opioides con aclaramiento rápido se eliminan en menor tiempo. El remifentanilo con un volumen de distribución muy pequeño y aclaramiento rápido es el opioide que tiene una vida media más corta.

Los opioides pueden administrarse por todas las vías: oral, subcutánea, intravenosa, epidural, intratecal, nasal, transdérmica y transmucosa. El modo más habitual de administración es en bolos repetidos a intervalos regulares o bien en infusión. En el período postoperatorio es frecuente la administración de opioides en infusión continua (programada a dosis constante) y/o con bolos intermitentes, es la denominada analgesia controlada por el paciente (PCA, Graves DA y cols. 1983). La vía transdérmica, parche aplicado sobre la piel, libera fármaco de forma continua, y proporciona una analgesia constante que se prolonga varios días; debido a que constituye el tema central del presente estudio, se describirá detalladamente en el apartado (1.9.1 Fentanilo y fentanilo transdérmico).

1.8.3. Utilización terapéutica de los opioides

La principal indicación de los opioides es en el tratamiento del dolor agudo y crónico de intensidad moderada a severa. El dolor moderado puede controlarse con opioides menores, como el tramadol, o dosis bajas de opioides mayores, mientras que en el dolor severo será necesario utilizar opioides mayores a dosis altas. La administración de opioides en el dolor agudo está ampliamente reconocida; el dolor postoperatorio, es un dolor intenso, de corta duración (días), con un elevado componente nociceptivo que responde bien a los opioides mayores y/o menores, siendo infrecuente la aparición de tolerancia clínicamente relevante.

En el tratamiento del dolor crónico, de origen neoplásico, se utilizan opioides a dosis altas y por distintas vías; en estos pacientes, con frecuencia es necesario incrementar rápidamente la dosis de opioide, debido al crecimiento del tumor o a la aparición de tolerancia. En el dolor crónico, no neoplásico, el tratamiento opioide es adecuado cuando son ineficaces los analgésicos no opioides, se recomienda usar preferentemente opioides menores y si el dolor persiste utilizar opioides mayores de forma escalonada y progresiva (Chou R y cols. 2009). Algunos estudios han cuestionado la eficacia de los opioides en el tratamiento del dolor crónico no-neoplásico (Kalso E y cols. 2004). En un porcentaje reducido de pacientes (5-10%), con dolor crónico no-oncológico, se ha observado un incremento en la utilización de opioides, relacionado con un trastorno adictivo (Boudreau D y cols. 2009).

1.9. Analgésicos opioides utilizados durante el postoperatorio en el presente estudio

Se revisan los analgésicos opioides utilizados en la analgesia postoperatoria del presente estudio: el fentanilo transdérmico, el tramadol y la morfina, ambos por vía endovenosa.

1.9.1 Fentanilo y fentanilo transdérmico

El fentanilo (Figura 22), fue sintetizado en 1959 y se viene usando desde entonces como anestésico endovenoso.

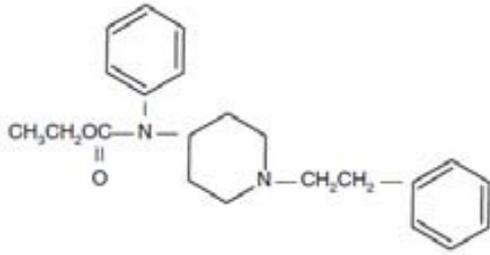


Figura 22. Fentanilo. N-(1-feniletil-4-piperidil) -N-fenil-propanamida.

Es una molécula pequeña, con bajo peso molecular de 286 g/mol que se presenta en forma de cristales sólidos muy liposolubles. Se metaboliza en el hígado por el CYP3A4, sus metabolitos son poco activos y no son tóxicos.

El fentanilo es un agonista de los ROM unas 80 veces más potente que la morfina. Se utiliza como analgésico intra y postoperatorio, administrado en bolo endovenoso su acción dura aproximadamente unos 35 minutos. Durante la anestesia quirúrgica, las dosis administradas por vía endovenosa oscilan entre 2-10 $\mu\text{g Kg}^{-1}$ que inducen concentraciones plasmáticas de 1-6 ng/ml, aunque en ciertos tipos de cirugía, como la cardíaca, se requieren dosis mayores.

Para un determinado analgésico, MEC (del inglés *minimal effective concentration*) es la concentración mínima efectiva en plasma capaz de producir analgesia. La mínima concentración plasmática efectiva de fentanilo, en el intraoperatorio, es 2,6 ng/ml, con un rango entre 0,2 y 36,6 ng/ml según Lehmann KA y cols. (1988). También se utiliza como adyuvante, asociado a anestésicos locales en la anestesia / analgesia regional central (epidural y subaracnoidea).

En analgesia postoperatoria se administra por vía endovenosa en bolos, perfusión continua (White WD y cols. 1979) o mediante PCA (Laitinen y Nuutinen 1992). Tanto en el postoperatorio como en el tratamiento del dolor crónico (oncológico y no-oncológico), la MEC estimada del fentanilo cuando se administra por vía intravenosa, es de $0,63 \pm 0,25$ ng/ml (Gourlay GK 1988). La vida media del fentanilo, de corta duración, obliga a su administración frecuente o continua para mantener niveles plasmáticos analgésicos.

Al igual que los demás opioides, el fentanilo, además de producir analgesia, induce náuseas y vómitos, prurito, somnolencia y enlentecimiento del tránsito intestinal. La depresión respiratoria es un EA que no se observa en presencia de dolor, puede ocurrir en relación a la administración de una dosis excesiva, a la disminución del dolor y/o a la patología concomitante del paciente (EPOC).

Fentanilo transdérmico

La capacidad de atravesar la piel del fentanilo es 43 veces superior a la morfina (la tasa de flujo cutáneo de fentanilo es de $0,26-1\mu\text{gr}/\text{cm}^2/\text{h}$ y la de la morfina es de $0,006\mu\text{gr}/\text{cm}^2/\text{h}$; Lehmann y Zech 1992), por ello ha sido posible desarrollar la presentación de fentanilo en parches percutáneos. Los parches liberan de forma continua el fármaco al plasma durante varios días, solucionando el problema de la corta duración de acción del fentanilo; sin embargo, los efectos farmacológicos beneficiosos e indeseables del fentanilo por vía transdérmica son idénticos a los del fentanilo por vía endovenosa. La vía transdérmica, al eliminar el primer paso hepático, evita el metabolismo inicial del fármaco. La biodisponibilidad del fentanilo por vía transdérmica es del 92%, significa que el fentanilo a su paso a través de la piel no se destruye.

En el presente estudio, utilizamos inicialmente parches tipo reservorio, pero al suprimirse su fabricación continuamos con parches matriciales que liberan las mismas dosis. Los parches de fentanilo tipo reservorio o TTS (del inglés *transdermal therapeutic systems*) están formados por un reservorio con un gel que contiene fentanilo, etanol, hidroximetilcelulosa y agua. El parche tiene cuatro membranas (Figura 23)

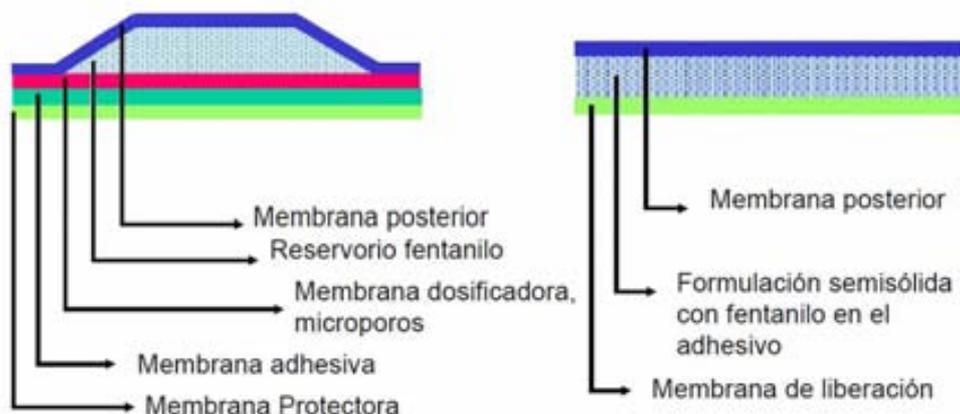


Figura 23. Fentanilo "TTS" y fentanilo matricial. Descripción de sus membranas, reservorio en el parche de fentanilo TTS (izquierda), y sin reservorio en el matricial (derecha).

La membrana *protectora* que impide el deterioro del fármaco hasta su aplicación; se retira inmediatamente antes de colocar el parche sobre la piel.

- La membrana *adhesiva* que queda pegada a la piel impidiendo que el fármaco salga por los bordes. Esta membrana lleva impregnada la dosis de carga o primera dosis de fentanilo; es muy importante no tocarla

inadvertidamente o manipularla durante la colocación del parche.

- La membrana *dosificadora* constituida por un polímero de acetato de vinil-etileno, tiene unos microporos que permiten el flujo continuo de fentanilo, aproximadamente de $25 \mu\text{g}/\text{h}/10\text{cm}^2$. El reservorio, comprendido entre la membrana posterior y la membrana dosificadora, contiene el fentanilo disuelto en etanol e hidroxietilcelulosa.
- La membrana posterior de poliéster, cierra el reservorio evitando el contacto con la ropa y el agua.

Todos los parches de fentanilo TTS (Tabla 5), tienen la misma concentración de fentanilo en el reservorio, que es de $2,5 \text{ mg}/10 \text{ cm}^2$ y está disuelto en etanol ($0,1\text{ml}/10 \text{ cm}^2$). La dosis que recibe el paciente dependerá de la superficie del parche que se aplique sobre la piel, a mayor superficie el paciente recibe mayor dosis de fentanilo. A las 72 h desde su aplicación se retira el parche, por bajar la capacidad de transferencia del fármaco, aunque sólo se ha liberado de media un 34% del fentanilo almacenado en el reservorio y el resto queda adherido al mismo.

Tabla 5. Presentaciones de fentanilo “TTS”

Contenido de fentanilo (parche)	Dosis/h de fentanilo (parche)	Superficie aplicada
2,5 mgr	25 $\mu\text{g}/\text{hr}$	10 cm^2
5,0 mg	50 $\mu\text{g}/\text{hr}$	20 cm^2
7,5 mg	75 $\mu\text{g}/\text{hr}$	30 cm^2
10 mg	100 $\mu\text{g}/\text{hr}$	40 cm^2

El parche de fentanilo fue modificado por la compañía farmacéutica que lo producía cambiando la presentación a un parche matricial. Este último contiene el mismo principio activo (fentanilo), pero su estructura es distinta: está formado por una capa de soporte de poliéster, por una formulación semisólida de un adhesivo de poliacrilato en el que está mezclado el fentanilo y por una membrana de liberación vinílica (Figura 23). La eliminación del reservorio permite una mayor seguridad, impidiendo que el fentanilo se derrame accidentalmente o pueda ser extraído por el usuario.

1.9.2. Cinética del fentanilo transdérmico

Una vez aplicado el parche sobre una superficie cutánea sin vello ni erosiones, el fentanilo atraviesa la capa córnea, la epidermis y la dermis; es arrastrado por los vasos de la microcirculación, alcanzando el SNC por vía hemática.

La membrana adhesiva impregnada de fentanilo libera el analgésico a la piel, constituye la primera fase de carga. El etanol del reservorio incrementa la permeabilidad de la piel permitiendo una mayor velocidad de penetración. Transcurridas 24 horas, por no quedar etanol se modifica la transferencia de fentanilo siendo regulada por el gradiente de membrana, realizándose a menor velocidad; es frecuente observar una reducción de la concentración plasmática de fentanilo a partir de las 48 h, por reducción del gradiente de fentanilo (Peng y Sandler 1999).

Durante la hipertermia pueden aparecer variaciones en la permeabilidad, debido a la vasodilatación cutánea (no observado con febrícula) incrementándose la absorción de fentanilo desde la piel pero no desde el parche ya que la membrana dosificadora controla su liberación. Pueden haber picos de mayor concentración plasmática de fentanilo, coincidiendo con la hipertermia, pero la concentración media de todo el día es generalmente estable (Ashburn MA y cols. 2003).

Una vez colocado el parche de fentanilo, se puede detectar en plasma a partir de las 2 horas, con niveles medios de 0,2 ng/ml que es una concentración subanalgésica. El inicio de la analgesia aparece cuando se alcanza la concentración mínima efectiva (0,63 ng/ml) que se produce aproximadamente entre las 6-12 horas, variando en función de la dosis (superficie) del parche que se aplica. La concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente a las 22-24 h, con un descenso lento en las horas siguientes, hasta su retirada a las 72 horas. El efecto analgésico máximo se observa alrededor de las 22-24 h, aunque habitualmente se obtiene analgesia efectiva hasta las 72 horas; sin embargo, a partir de las 48 horas algunos pacientes reportan una reducción en la eficacia analgésica (Broome IJ y cols. 1995). Después de la retirada del parche, persiste la absorción del fármaco depositado en la piel, aproximadamente durante 17 h (Varvel JR y cols. 1989).

Tabla 6. Características farmacocinéticas del fentanilo transdérmico

Dosis/hora fentanilo (parche)	Tiempo demora (inicio analgesia)	Concentración plasmática máxima	Miligramos/día liberados
25 µg/hr	26 h	0,5 ng/ml	0,6
50 µg/hr	14 h	1,0 ng/ml	1,2
75 µg/hr	10 h	1,5 ng/ml	1,6
100 µg/hr	6 h	2,0 ng/ml	2,4

El parche de fentanilo de 25µg/hr, no libera suficiente opioide para alcanzar la MEC del fentanilo y por tanto no se utiliza en el tratamiento del dolor postoperatorio.

En la Tabla 6 se muestran las principales características farmacocinéticas del fentanilo transdérmico, cuando se utiliza en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio (Gourlay GK 1990). Cuanto mayor es la dosis de fentanilo aplicada, mediante un parche, menor es el tiempo para el inicio de la analgesia y las concentraciones plasmáticas alcanzadas son mayores (Gourlay GK 1989; Grond S y cols. 2000).

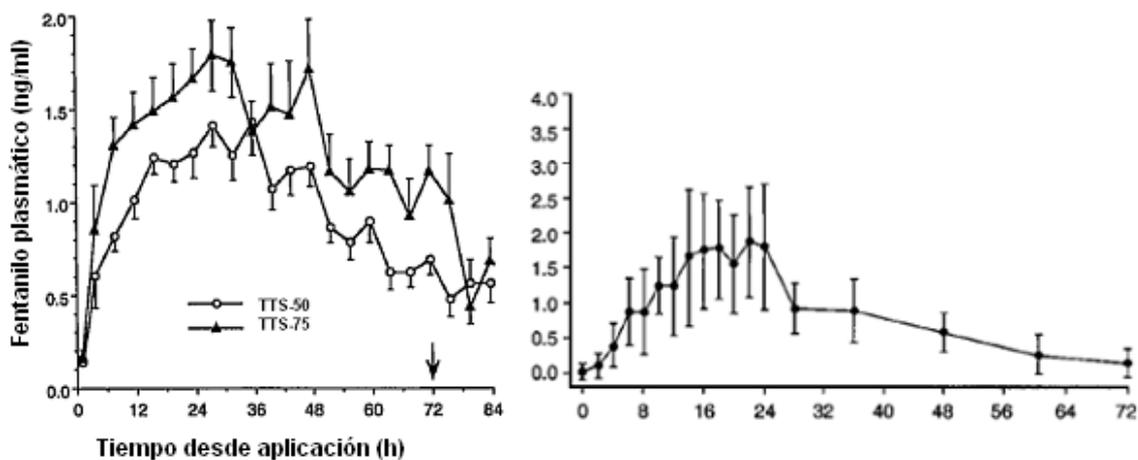


Figura 24. Niveles plasmáticos de fentanilo, en ng/ml, que proporciona un parche de fentanilo durante 72 horas. En figura izquierda se muestran las concentraciones plasmáticas después de la aplicación de parches de 50 y 75µg /h (Sandler AN y cols.1994). En la gráfica de la derecha, se muestra la cinética de un parche de fentanilo 100 µg /h (Varvel JR y cols. 1989). La concentración plasmática máxima se alcanza alrededor de las 24 h después de su aplicación.

La Figura 24 muestra las concentraciones plasmáticas de fentanilo a lo largo del tiempo, después de la aplicación de un parche de fentanilo tipo reservorio con tres dosis diferentes que liberan 50µg/h, 75µg/h (Sandler AN y cols.1994) o 100µg/h (Varvel JR y cols.1989).

La Figura 25 muestra que la aplicación de un parche de fentanilo de 100 μ g/h, tipo reservorio o matricial, proporcionan concentraciones plasmáticas similares y se mantienen durante el mismo periodo de tiempo (Sathyan G y cols. 2005).

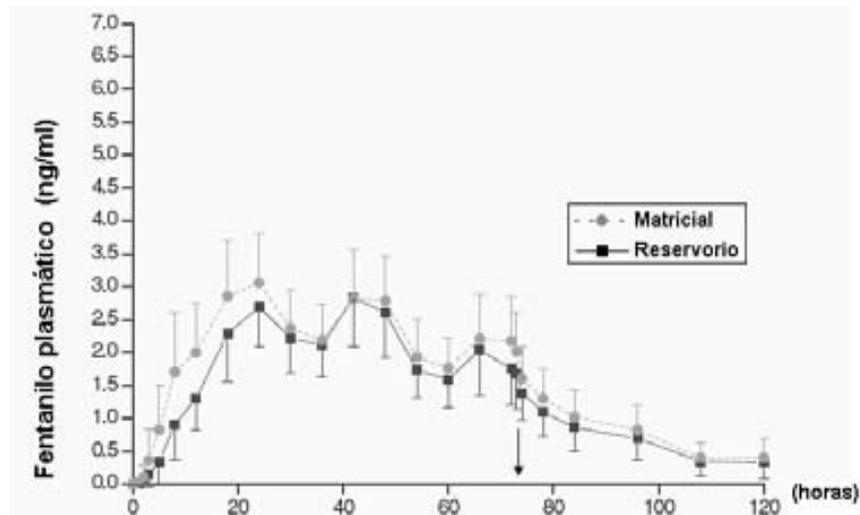


Figura 25. Niveles plasmáticos de fentanilo tras aplicación en parche de 100 μ g/h tipo matricial o reservorio (Sathyan G y cols. 2005).

Este hecho es importante para el presente estudio, puesto que tuvimos que utilizar los dos tipos de parches. Ambos parches tienen idénticas indicaciones terapéuticas.

Indicaciones de los parches de fentanilo en el tratamiento del dolor agudo y crónico: En la actualidad se utilizan ampliamente en el tratamiento del dolor crónico de intensidad moderada a severa (oncológico y no-oncológico). La gran eficacia analgésica del fentanilo TTS y la demostración de que la aplicación sucesiva de parches induce niveles plasmáticos estables y un buen control del dolor, fueron decisivas para que se adoptase rápidamente este sistema de administración en pacientes con dolor oncológico; por lo general se aplican cada 72 horas y pueden ser utilizados durante periodos de tiempo prolongados (meses), (Southam MA 1995). En el dolor crónico no-oncológico intenso, también está indicada su utilización, aunque por lo general se requieren dosis menores para controlar el dolor (Kornick CA y cols. 2003; Pergolizzi J y cols. 2008). Los parches de fentanilo fueron aprobados en 1990 por la Food And Drug Administration (FDA) para el tratamiento del dolor crónico, mientras que en España su uso está reconocido desde el año 1998.

La utilización de parches de fentanilo en el tratamiento del dolor agudo post-operatorio (Mac Leskey CH 1990) no resultó inicialmente satisfactoria, los

resultados obtenidos en los distintos estudios son hasta cierto punto contradictorios. Tal como se ha mencionado anteriormente, el dolor postoperatorio presenta una intensidad elevada durante las primeras 24-48 horas después de la cirugía, disminuyendo de forma progresiva hasta su completa desaparición. La intensidad y duración del dolor postoperatorio está directamente relacionada con la agresión quirúrgica, en dolor moderado-severo se utilizan opioides mayores como la morfina o el fentanilo por vía endovenosa, aunque para el dolor severo, existe la posibilidad de utilizar la vía transdérmica. Sin embargo, el uso indiscriminado de parches de fentanilo, para el tratamiento del dolor post-quirúrgico, ha ocasionado efectos indeseables graves. Es importante tener en cuenta que el efecto indeseable más peligroso de los opioides es la depresión respiratoria que aparece bien por sobredosificación o porque la intensidad del dolor ha disminuido considerablemente. Concentraciones plasmáticas de fentanilo superiores a 2 ng/ml de fentanilo, además de analgesia y sedación, pueden ocasionar depresión respiratoria; concentraciones de fentanilo inferiores a 2 ng/ml se consideran seguras por no deprimir la respiración (Gourlay GK 1989).

Distintos estudios en pacientes post-quirúrgicos con una intensidad de dolor baja-moderada (post-histerectomía, mastectomía, prostatectomía transuretral entre otros) presentaron depresión respiratoria tras la administración de fentanilo transdérmico. En la mayoría de estos casos, los pacientes recibieron simultáneamente otros opioides mayores por vía endovenosa (Sandler AN y cols. 1994; Sevarino FB 1997) y/o otros fármacos depresores del SNC (Sandler AN y cols. 1994; Grond S y cols. 2000). También, la aplicación de un parche de fentanilo a pacientes que recibieron analgesia epidural pudo inducir depresión respiratoria, ya que los pacientes no tenían dolor (Alshahaf y Stockwell 2000). Otro hecho que puede incidir en la aparición de depresión respiratoria es la presencia de efectos residuales de los anestésicos generales (inhalatorios, opioides intraoperatorios) en el postoperatorio inmediato (Plezia PM y cols. 1989; Broome IJ y cols. 1995). Por último, algunos trabajos mostraron depresión respiratoria tras la aplicación de fentanilo transdérmico en el postoperatorio, debido a sobre-dosificación, ya que no se tuvo en cuenta el peso del paciente para determinar la dosis (tamaño del parche) a administrar (Broome IJ y cols. 1995) y además se asociaron otros opioides. Si después de

la aplicación de un parche, la analgesia postoperatoria se realiza con analgésicos no-opioides como los AINE, la incidencia de depresión respiratoria disminuye significativamente o desaparece (Lehmann LJ 1997).

Varios estudios han mostrado la seguridad y eficacia de los parches de fentanilo en el postoperatorio, cuando se utilizan asociados a AINE y en condiciones adecuadas de control de los pacientes durante las primeras 24 horas después de la cirugía (Von Borman B 1991; Mac Leskey CH 1990). La revisión de estos trabajos muestra que los parches de fentanilo podrían ser utilizados en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio siempre que se cumplan las siguientes condiciones:

- que la cirugía induzca o provoque un dolor intenso según la Escala Visual Analógica (EVA >7).
- que la duración esperada del dolor post-operatorio sea superior a las 48 horas.
- que el tamaño del parche se ajuste al peso del paciente (1-1,5 µg/kg de peso).
- que en el intraoperatorio se utilicen opioides de corta duración que no se acumulen en el tejido graso.
- que en el postoperatorio los opioides mayores se administren únicamente como rescate analgésico, cuando haya insuficiente control del dolor.
- que se monitoricen cuidadosamente las constantes vitales (en especial la respiración) en el periodo post-operatorio.

Sobre la base de estas recomendaciones, en el presente estudio se investiga la eficacia analgésica y la seguridad del fentanilo transdérmico en pacientes intervenidos de cirugía de artrodesis vertebral.

1.9.3. Tramadol

Es el clorhidrato de 2-[(dimetilamino) metil]-1-(3-metoxifenil) ciclohexanol y tiene un peso molecular de 275,39. Es soluble en agua y etanol y tiene sabor amargo.

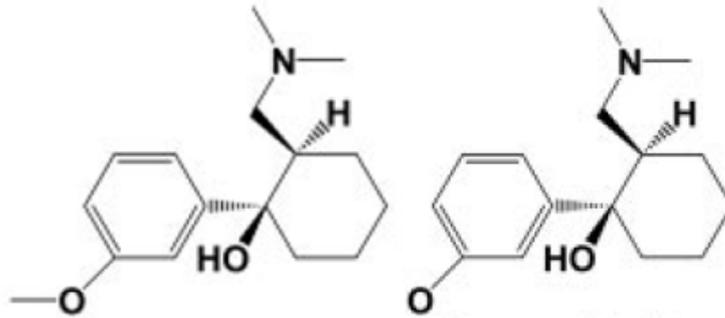


Figura 26. Tramadol y su metabolito O-desmetil tramadol (derecha).

El tramadol es un analgésico de origen sintético, parecido a la codeína, que actúa por un doble mecanismo, uniéndose con escasa afinidad a los ROM (6.000 veces inferior a la morfina) e incrementando los niveles de aminas que actúan en el receptor α_2 adrenérgico del SNC; existe discusión sobre si tiene un mecanismo serotoninérgico. Al respecto, De Witte JL y cols. (2001) observaron reducción del efecto analgésico del tramadol cuando se administraba conjuntamente con ondansetrón, debido a que el anti-emético antagoniza al receptor $5HT_3$. Sin embargo, Ide S y cols. (2006) no percibieron cambios en el efecto analgésico al administrar un antagonista de la serotonina.

Se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 2D6 (CYP2D6), dando lugar a cinco metabolitos (M1- M5). El M1 es el O-desmetil tramadol (Figura 26) que es el único capaz de unirse a los ROM y producir analgesia. La molécula de tramadol y el resto de los metabolitos no son analgésicos (Paar WD y cols. 1992), por ello el tramadol puede ser considerado un pro-fármaco. Además de la acción sobre los ROM, el tramadol inhibe la recaptación de serotonina (5HT) y noradrenalina (NA), aumentando sus niveles en el SNC, inhibiendo de esta forma la transmisión del dolor. Debido a este doble mecanismo, su efecto analgésico sólo es parcialmente reversible por la administración de naloxona. La eliminación es renal en un 90%, en pacientes con insuficiencia renal se puede acumular el metabolito M1. La semivida de eliminación oscila entre las 5-6 horas, los inductores enzimáticos (como la carbamacepina) acortan la vida media efectiva del fármaco.

Su eficacia analgésica es menor que la de los opioides mayores, algunos estudios muestran que podría ser similar a la meperidina (Vickers MD y cols. 1992; Shamim F y cols. 2006), pero con menos efectos adversos (Lehmann KA

1997), ya que produce menos depresión respiratoria. Induce náusea, vómitos y estreñimiento de forma similar a los opioides mayores; también provoca sedación leve, sequedad bucal y sudoración. La dependencia que ocasiona el tramadol es inferior a la de otros opioides. Cuando el tramadol se administra por vía intravenosa, no provoca cambios hemodinámicos relevantes, aunque a dosis altas induce bradicardia y ligera hipotensión.

1.9.4. Morfina

En 1803 el farmacéutico alemán Friedrich Wilhelm Adam Sertürner purificó la morfina que es principal alcaloide del *papaver somniferum* (opio), llamada así en honor al dios de sueño "Morfeo". Químicamente es el 7,-8-Didehidro-4, 5-epoxi-17-metil-(5a, 6a) morfina-3,6-diol sulfato.

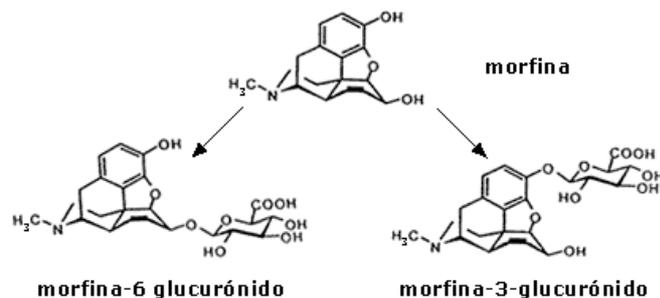


Figura 27. Estructura química de la morfina y sus metabolitos.

Es un agonista de los ROM, aunque se une también a los ROD con menor afinidad. Es el fármaco de referencia para establecer la potencia analgésica de los demás opioides.

Se absorbe bien por la mayoría de las vías, oral, parenteral, mucosa, subcutánea, etc, aunque la vía transdérmica no es efectiva debido a las características fisicoquímicas del fármaco. Se metaboliza en el hígado, por glucuronización siendo sus metabolitos principales la morfina-3-glucuronido (M3G), la morfina-6-glucuronido (M6G), y en menor proporción normorfina. La M6G es un agonista de los ROM, con una eficacia analgésica similar o incluso superior a la morfina, mientras que la M3G actúa como antagonista opioide y es responsable de los efectos neurotóxicos, posiblemente participando en la aparición de tolerancia. La vida media de la morfina es relativamente corta, su efecto analgésico dura aproximadamente 3-4 horas. En pacientes con insuficiencia

hepática grave disminuye su metabolismo, para evitar su acumulación es conveniente espaciar y reducir las dosis. En la insuficiencia renal también se alarga el tiempo de eliminación de los metabolitos y de nuevo es necesario disminuir las dosis y administrar la morfina a intervalos de tiempo más prolongados. Si la insuficiencia hepática y/o renal fuera severa, habría que considerar utilizar otros fármacos analgésicos.

La morfina se utiliza ampliamente en la clínica humana, en el tratamiento del dolor agudo y crónico (oncológico y no-oncológico). La presentación farmacológica más utilizada, en el dolor postoperatorio, es el clorhidrato de morfina en solución inyectable al 1 % (10 mg/ml). Al igual que los demás opioides induce efectos indeseables como son somnolencia, náusea, vómitos y estreñimiento/ íleo; también puede inducir prurito, rigidez muscular, retención urinaria, aumento de la presión intracraneal, alucinaciones, disforia y sequedad de boca. El efecto adverso más grave es la depresión respiratoria, aunque es poco frecuente en pacientes que presentan dolor moderado-intenso.

1.10. Vías y modos de administración de los analgésicos en el postoperatorio

La vía de administración utilizada debe ser siempre la menos cruenta que permita la patología y el estado físico del paciente. Los tipos de analgesia según la vía de administración se pueden agrupar de la forma siguiente: i) Analgesia sistémica que incluye la vía oral, rectal, intramuscular, sublingual, subcutánea, intravenosa, transcutánea, trasmucosa oral y nasal; ii) Analgesia regional, por infiltración, y bloqueos centrales o periféricos.

Analgesia sistémica:

Debido a las características del dolor postoperatorio las vías oral, rectal e intramuscular se utilizan relativamente poco. En el postoperatorio, con frecuencia, no puede utilizarse la vía oral, debido a que los agentes anestésicos y en algunas ocasiones la misma cirugía (por ejemplo la abdominal) inhiben la motilidad intestinal, haciendo que la absorción p.o. sea errática. La presencia de vómitos también interfiere en la utilización de la vía oral, por lo que esta vía sólo se utiliza en cirugía menor y cuando está

normalizada la ingesta. La vía rectal es útil en niños, aunque tiende a evitarse por la absorción irregular de los fármacos y al posible trauma psicológico que pueda inducir. La vía intramuscular está en desuso en el periodo postoperatorio, ya que las pautas analgésicas que han demostrado ser efectivas requieren inyecciones intramusculares repetidas a intervalos fijos, de acuerdo con la duración de acción del analgésico administrado; cada inyección intramuscular ocasiona dolor y molestia al enfermo, por lo que esta vía únicamente es aceptable de forma ocasional.

Existen algunas preparaciones farmacéuticas de opioides (tramadol, morfina, fentanilo) que permiten su administración por vía sublingual, transmucosa oral y nasal; estas vías de administración evitan el primer paso hepático. En las vías sublingual y transmucosa es muy difícil evitar la deglución parcial del fármaco. Por lo general la absorción mucosa es rápida, obteniéndose analgesia efectiva en unos 5-10 minutos. Algunas de las nuevas presentaciones de reciente introducción consisten en un bastoncillo impregnado en el opioide, comprimidos que se colocan debajo de la lengua o se adhieren a la mucosa de la encía o la mejilla, nebulizadores y gotas nasales.

La vía subcutánea es adecuada para analgésicos potentes que permiten la administración de volúmenes reducidos y pueden utilizarse en bolo o en infusión continua, colocando una aguja fina subcutánea (palomita) que se fija a la piel. El principal problema de esta vía es el volumen de administración y la irritación que producen ciertos analgésicos; es muy útil para la administración de opioides en el tratamiento domiciliario de pacientes con dolor oncológico.

La vía intravenosa requiere una canalización venosa, es la habitual en los pacientes quirúrgicos. Es una vía muy útil ya que el inicio de acción de los fármacos es rápido y su efecto es predecible por la absorción completa del analgésico. No todos los fármacos tienen unas características fisicoquímicas que permiten la administración intravenosa. Sólo unos pocos AINE como el ketorolaco y el dexketoprofeno, pueden ser administrados por esta vía; actualmente disponemos de una presentación endovenosa de paracetamol que permite administrar asociaciones de ambos tipos de fármacos. Los opioides, en su gran mayoría pueden ser administrados por vía intravenosa, en infusión continua, en bolos o mediante PCA.

La vía transdérmica (descrita en el apartado 1.9.1.fentanilo) tiene como principales ventajas el proporcionar niveles plasmáticos estables del fármaco y no ser dolorosa; en el periodo postoperatorio no interfiere con el ayuno habitual. Se benefician de esta vía de administración los pacientes con problemas de ingesta, como son los pacientes con traqueotomía o neoplasias bucales y esofágicas. Su principal inconveniente es el tiempo de demora en el inicio de acción, ya que en el tratamiento del dolor postoperatorio es necesario controlar el dolor de forma inmediata.

Analgesia regional:

En la analgesia regional se utilizan anestésicos locales solos o asociados a adyuvantes (adrenalina, opioides, clonidina, etc.), según la vía y modo de administración. Múltiples estudios demuestran que la infiltración local, antes y/o después de realizar la incisión quirúrgica, disminuye los requerimientos de analgésicos en el postoperatorio (Ausems ME y cols. 2007; Waechtery FL cols. 2001; Roberge y McEwen 1998). También es efectiva la infusión de anestésicos locales en la herida quirúrgica, utilizando bombas elastoméricas (Vintar N y cols. 2002) y la infiltración intra-articular (Vintar N y cols. 2005) que se lleva a cabo antes de colocar los drenajes, para evitar la pérdida del anestésico (De Weese FT y cols. 2001). En laparotomías, la infusión continua de anestésico local a través de un catéter preperitoneal induce analgesia efectiva y acelera la recuperación del paciente de cirugía colorrectal (Beaussier M y cols. 2007).

Son especialmente útiles las técnicas de bloqueo de plexo (Ilfeld y cols. 2004) e infiltración perineural única o en infusión continua mediante catéter (Richman JM y cols. 2006; Murray JM y cols. 2010). En los bloqueos centrales, la vía epidural se utiliza más que la subaracnoidea puesto que presenta menor morbilidad. En ambos casos, es frecuente que el catéter espinal se coloque antes de la intervención para obtener analgesia intra y post-operatoria. Los catéteres subaracnoideos, se aconseja sean retirados en quirófano para evitar la pérdida de líquido cefalorraquídeo y un posible enclavamiento cerebral. La analgesia epidural se utiliza en cirugía mayor torácica (Joshi GP y cols. 2008), abdominal y de extremidades inferiores (prótesis de rodilla y cadera),

situándose el catéter según la localización de la cirugía. En niños se emplea con frecuencia la vía caudal, en procedimientos de la mitad inferior del cuerpo. Los anestésicos locales con o sin adyuvantes pueden ser administrados en infusión continua, bolos y en PCA epidural (ver apartado 1.10.1.). La analgesia epidural basada en la administración de anestésicos locales es la más eficaz disponible en la actualidad, sus principales desventajas incluyen el bloqueo motor y simpático que inducen los anestésicos locales y la posible morbilidad asociada a la vía (cefalea post-punción dural, hematoma, infección, síndromes neurológicos de irritación, rotura de catéter, entre otros).

1.10.1. Analgesia controlada por el paciente

Es un método introducido en 1984 (Harmer M y cols. 1985), que consiste en la administración de analgésicos por el mismo paciente, cuando éste considera que tiene dolor. Puede realizarse por distintas vías, las más utilizadas en periodo postoperatorio son la intravenosa (PCA) y la epidural (PCEA) (Wu CL y cols. 2005; Alon E y cols. 2003). La PCA puede combinar una infusión continua con la administración de bolos “a demanda”, utilizando una bomba programada según el tipo de cirugía y las características del paciente. Cuando se administran bolos+infusión, aumenta la dosis total administrada y los efectos indeseables (Fleming y Coombs 1992; George JA y cols. 2010), por lo que con frecuencia, la PCA o PCEA se utiliza únicamente en bolos. Cuando se realizan estudios de investigación o ensayos clínicos, la PCA/ PCEA es útil para cuantificar la dosis de analgésicos requerida e indirectamente evaluar la intensidad de dolor del paciente.

La programación de los parámetros de la bomba incluyen: dosis y volumen de cada bolo, intervalo de tiempo entre bolos (intervalo de cierre) y número máximo de bolos en una hora; la programación de una infusión continua horaria es opcional. Al programar cada fármaco, es imprescindible asegurar que la dosis máxima diaria que se pueda administrar el paciente no supere las dosis recomendadas. Es importante destacar que la PCA intravenosa, utilizando opioides, consigue mejor analgesia que los regímenes analgésicos parenterales convencionales (Bainbridge D y cols. 2006). Es de gran utilidad en pacientes con problemas de adicción o que reciben tratamiento analgésico habitual con opioides, ya que permite adaptar las dosis del fármaco a sus necesidades

(Richebé P y cols. 2009).

En cirugía mayor se ha demostrado que la PCEA, utilizando una baja concentración de anestésico local más opioide, proporciona mejor analgesia que la PCA intravenosa con opioides, confirmando de nuevo que las técnicas regionales centrales con anestésico local son las más eficaces para controlar el dolor postoperatorio (Behera BK y cols. 2008). Al comparar la analgesia opioide inducida mediante PCA intravenosa o PCEA en pacientes intervenidos de artrodesis espinal, se observó la misma eficacia analgesia, efectos adversos y satisfacción del paciente, aunque en la PCEA la dosis total del opioide administrada fue significativamente menor (Fisher CG y cols. 2003).

1.11. Pautas y protocolos de tratamiento en la analgesia postoperatoria

Es importante diseñar protocolos de tratamiento analgésico que permitan proporcionar la analgesia adecuada para cada paciente y tipo de cirugía. Puesto que el dolor postoperatorio disminuye en intensidad a lo largo del tiempo hasta desaparecer a los pocos días, es importante que los protocolos se adapten a la mejoría progresiva del paciente, reduciendo la dosis de analgésico con el fin de evitar su toxicidad. Por lo general se considera que los protocolos deben ser *rígidos y flexibles*, lo que a primera vista parecería una contradicción. Sin embargo, un protocolo se considera que debe ser “rígido” en cuanto a que debe ser de obligado cumplimiento en lo que se refiere a los fármacos, la vía y el horario de la administración (pauta fija). Deber ser “flexible”, porque aún cumpliendo las condiciones anteriores, el protocolo debe permitir modificar la dosificación de acuerdo a la intensidad de dolor del paciente, evaluado por escalas analgésicas visuales o verbales. Las pautas fijas en dosis y horario, se complementarán con dosis adicionales o de rescate, a demanda del paciente.

En la actualidad, los protocolos utilizados en analgesia postoperatoria son multimodales, basados en asociaciones de analgésicos que actúan por diferentes mecanismos y/o utilizando distintas vías de administración (Buvanendran y cols 2009; Kaye y cols 2008). Sería deseable que los mismos protocolos para un determinado tipo de cirugía, fueran utilizados por la mayoría de centros, sin excluir circunstancias de excepcionalidad; sin embargo es frecuente que cada centro utilice protocolos propios, dificultando la comparación de la eficacia de los analgésicos utilizados. La elaboración de grandes bases de datos, nacionales e

internacionales sobre dolor agudo postoperatorio serán útiles para establecer los protocolos más eficaces para una determinada patología (García-López J y cols. 2011).

Las Unidades de Dolor Agudo Postoperatorio (UDA) organizan, registran y comprueban el cumplimiento de los protocolos de analgesia en cada centro. En muchos casos, los datos obtenidos no son óptimos debido a múltiples factores, pero aún así, son útiles para evaluar los déficits estructurales, organizativos y asistenciales de un determinado centro, y mejorar las deficiencias (Aguilar JL y cols. 2009).

1.12. Características del dolor postoperatorio en cirugía de artrodesis de columna. Protocolos de tratamiento

El dolor agudo postoperatorio después de la cirugía de columna, es somático superficial y profundo, y puede tener un componente neuropático agudo o crónico. Con frecuencia la indicación de la cirugía es debida a una lesión de la médula y/o de las raíces espinales, en cuyo caso el paciente presenta dolor neuropático crónico. Así mismo, puede ocurrir que la técnica quirúrgica ocasione lesión o compresión medular o de fibras nerviosas, ya sea por acción directa de la cirugía o indirecta por un hematoma que comprima la médula, raíces o nervios (dolor neuropático agudo); por tanto, en el contexto de un dolor neuropático crónico puede producirse una lesión neurológica aguda.

En el tratamiento analgésico post artrodesis de columna, hay que tener en cuenta que la lesión quirúrgica induce una reacción inflamatoria local que puede afectar al periostio, tejidos blandos y estructuras nerviosas; es por ello que se utilizan AINE asociados a otros analgésicos (Jirattanaphochai K y cols. 2008). El uso de opioides en la cirugía de columna, está ampliamente justificado por la intensidad del dolor que produce y por el hecho que son los analgésicos más eficaces disponibles en la actualidad. Estudios pre-clínicos sugieren que la administración pre-operatoria de opioides reduce la transmisión nociceptiva a nivel espinal, disminuyendo el dolor y la hiperalgesia postoperatorias (Benrath J y cols. 2004); sin embargo este efecto "preventivo" no ha podido ser demostrado de forma definitiva en humanos (Collis R y cols.1995; Wilson RJT y cols.1994; Esmaoğlu A y cols. 2001; Dahl y Møiniche 2004).

El uso de anestésicos locales por vía espinal durante la cirugía de columna, consigue un bloqueo completo de la transmisión de los impulsos nociceptivos (Vaida SJ y cols. 2000), reduciendo los requerimientos analgésicos intra y postoperatorios. En el postoperatorio de la cirugía de columna, el bloqueo motor que producen los anestésicos locales administrados por vía espinal es un elemento de confusión para el diagnóstico de posibles lesiones nerviosas tales como compresión medular por hematoma, el material de osteosíntesis o una infección (Pham Dang C y cols. 2008). Por tanto en la cirugía de columna, se tiende a evitar el uso de anestésicos locales espinales para no enmascarar el diagnóstico de posibles complicaciones quirúrgicas (Geiger F y cols. 2007). Aún así, algunos autores han utilizado con éxito la analgesia epidural en el postoperatorio de cirugía de columna, administrando concentraciones bajas de anestésicos locales en infusión continua (McKenzie y Sherwood 2009). También hay que tener en cuenta, que los drenajes situados en los espacios intervenidos pueden evacuar el anestésico local administrado por vía espinal, por lo que su efecto analgésico no es previsible; para evitar el problema se aconseja administrar una dosis de anestésico local antes de abrir los drenajes y así asegurar el bloqueo de las fibras nerviosas sensoriales (Unterrainer AF y cols. 2008). Por lo general, la analgesia regional central (subaracnoidea o epidural) con anestésicos locales, en el perioperatorio en artrodesis de columna se utiliza poco, ya que la técnica podría ser inefectiva si los fármacos fluyen por los drenajes, y en el caso que fueran efectivos, podrían inducir a error en la evaluación neurológica.

Se ha utilizado también analgesia intratecal o epidural mediante la administración de una dosis única de morfina inmediatamente antes o durante la cirugía. La morfina espinal no induce bloqueo motor y por tanto no interfiere con el control neurológico (Milbrant TA y cols. 2009), sin embargo los opioides intratecales pueden ocasionar más episodios de desaturación que cuando se administran por vía parenteral (Yukawa Y y cols. 2010), por lo que no es frecuente utilizar esta vía de administración. Los protocolos más utilizados en el tratamiento del dolor post-artrodesis de columna emplean analgesia sistémica con opioides mediante PCA endovenosa, asociados a AINE (Gepstein R y cols. 2007; Jirarattanaphochai y Jung 2008).

1.13. Justificación del estudio

El protocolo experimental del presente estudio, propone evaluar la efectividad y seguridad del fentanilo transdérmico utilizado como analgésico peri-operatorio en pacientes intervenidos de artrodesis dorsal y/o lumbar. El estudio se ha llevado a cabo con el fin de investigar la posibilidad de introducir una alternativa válida al tratamiento convencional del dolor postoperatorio, en el que se utilizan opioides por vía endovenosa.

El dolor postoperatorio inducido por la cirugía de columna es de gran intensidad, por lo que es habitual el uso de opioides administrados mediante PCA endovenosa. Aunque este tipo de analgesia es muy eficaz, también presenta inconvenientes, ya que requiere la colaboración del paciente que debe comprender y ser capaz de utilizar la PCA, un dispositivo específico que puede fallar o funcionar incorrectamente (bomba de infusión), y dispensar dosis equivocadas de analgésico debido a error humano. En su conjunto, la utilización de analgesia mediante PCA tiene un coste mayor que la administración endovenosa (Viscusi ER y cols. 2006; Shapiro A y cols. 2003), motivo por el que no está disponible en muchos centros. Nuestro estudio propone investigar si la analgesia obtenida mediante la aplicación de un parche único de fentanilo es segura y efectiva, para proponerla como alternativa a la analgesia endovenosa convencional en cirugía de artrodesis de columna. La vía de administración transdérmica es indolora, de fácil aplicación y no requiere aprendizaje por parte del paciente.

En el estudio se optó por realizar anestesia total endovenosa utilizando remifentanilo, con el fin de poder establecer si el parche de fentanilo aplicado la noche antes de la intervención proporcionaba analgesia intra-operatoria. Se eligió el opioide de acción ultracorta remifentanilo por las ventajas que supone su farmacocinética que permite cuantificar, con precisión, si el fentanilo transdérmico reduce la dosis de remifentanilo intraoperatorio o si había un incremento progresivo del consumo intraoperatorio (tolerancia). El uso de remifentanilo como anestésico principal, evita los efectos residuales de los opioides en el postoperatorio, que pudieran incrementar el efecto del fentanilo o interferir con la valoración de la analgesia inducida por el parche.

Debido a la intensidad y duración (más de tres días) del dolor en la cirugía de artrodesis de columna, se diseñó un protocolo analgésico postoperatorio

multimodal, basado en la administración de fentanilo percutáneo, asociado a un AINE intravenoso, concretamente el ketorolaco administrado mediante PCA endovenosa; de esta forma, evaluando el consumo del ketorolaco, el protocolo permite cuantificar indirectamente, la analgesia obtenida mediante el parche de fentanilo. Si la analgesia era insuficiente y el paciente seguía con dolor (EVA > 4), se administraba rescate analgésico primero con tramadol endovenoso y si el dolor no remitía, se utilizaba morfina hasta conseguir una EVA < 4 en todos los pacientes.

La principal ventaja del parche de fentanilo es proporcionar analgesia estable y duradera, de una forma sencilla y no-cruenta; cuando el fentanilo se combina con un AINE se potencia el efecto analgésico (sinergia), sin aumentar los efectos adversos. Los efectos adversos esperados del parche de fentanilo son náuseas, vómitos y prurito, similares a los inducidos por cualquier opioide mayor, aunque no podíamos descartar la aparición de depresión respiratoria. Es por ello que para garantizar la seguridad, los pacientes permanecieron ingresados y controlados en la unidad de reanimación post-anestésica (URPA), hasta transcurridas 32 h desde la colocación del parche, siguiendo el control en unidad de hospitalización hasta las 72 horas, momento en que se retiró el parche.

En su conjunto, el protocolo utilizado para obtener analgesia efectiva en pacientes intervenidos de artrodesis de columna, es un protocolo multimodal basado en la administración de un opioide mayor (fentanilo) y un AINE.

2.- HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Nuestra hipótesis de trabajo postula que la aplicación pre-operatoria (con 8 horas de antelación) de un parche de fentanilo transdérmico (1,5 µg/kg) proporciona analgesia postoperatoria efectiva en pacientes intervenidos de artrodesis de columna, sin inducir efectos adversos relevantes. Postulamos también, que los niveles plasmáticos de fentanilo alcanzados después de la aplicación del parche, podrían disminuir los requerimientos intra-operatorios de remifentanilo.

El **objetivo general** del estudio es establecer la eficacia y seguridad del fentanilo transdérmico cuando se utiliza en el tratamiento del dolor postoperatorio en pacientes intervenidos de artrodesis de columna.

Los **objetivos específicos** son:

- 1- Establecer la eficacia analgésica del fentanilo transdérmico durante el postoperatorio utilizando escalas de valoración (EVA), en reposo y movimiento.
- 2- Establecer la eficacia analgésica del fentanilo transdérmico durante el postoperatorio mediante el consumo de analgésicos.
- 3- Determinar los niveles plasmáticos de fentanilo a distintos tiempos después de la aplicación del parche y relacionar los niveles con los efectos observados.
- 4- Establecer el efecto del parche de fentanilo sobre los requerimientos de hipnóticos y analgésicos durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia, así como su posible efecto sobre el tiempo de despertar.
- 5- Valorar la seguridad del fentanilo transdérmico sobre la respiración, el estado de conciencia (sedación) y el sistema cardiovascular.
- 6- Establecer la incidencia de otros efectos indeseables que pudieran atribuirse a la acción del fentanilo transdérmico en particular las náuseas-vómitos, el prurito y el temblor.
- 7- Evaluar si la analgesia obtenida mediante fentanilo transdérmico modifica el tiempo de hospitalización.

8- Determinar la satisfacción del paciente con la analgesia postoperatoria recibida.

3.- MATERIAL Y MÉTODO

3.1. Diseño

Para evaluar la efectividad analgésica intra y postoperatoria del fentanilo administrado por vía transdérmica, en pacientes intervenidos de artrodesis de columna, se han estudiado dos grupos, el grupo con fármaco activo que recibió fentanilo percutáneo (transdérmico en parche) y el grupo placebo, que recibió un parche placebo inactivo. En el estudio se ha utilizado una especialidad farmacéutica en condiciones de uso distintas a las autorizadas (ensayo clínico en Fase IV). Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria y a doble ciego a uno de los grupos.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Clínica de Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria (IMAS) y obtuvo la conformidad de la Dirección del Centro (Hospital del Mar de Barcelona). Fueron informados por escrito y oralmente, todos los pacientes. Voluntariamente firmaron el consentimiento que autorizaba su inclusión en el estudio.

3.2. Determinación del tamaño de la muestra

En el estudio, se plantea la hipótesis que la aplicación preoperatoria de un parche de fentanilo (1,5 µg/kg) podría inducir una reducción del 50% en el valor medio de los requerimientos de analgésicos, en el postoperatorio inmediato. Dado que en el postoperatorio los pacientes podían solicitar ketorolaco y otros analgésicos de rescate (tramadol y morfina) decidimos transformar todos los analgésicos consumidos en equivalentes de morfina. Para la conversión se tuvo en cuenta que la eficacia analgésica de 10 mg de morfina equivale a la eficacia analgésica de 30 mg de ketorolaco (Buckley MM y Brogden RN 1990; Gillis JC y Brogden RN 1997) y a 100 mg de tramadol (Lehmann KA 1997).

El cálculo del tamaño de la muestra se llevo a cabo sobre la base del estudio de Miguel R y cols. (1995) de analgesia postoperatoria, en pacientes intervenidas de laparotomía ginecológica. En el estudio se comparó la analgesia proporcionada por el "nuevo parche de fentanilo transdérmico" (TDFP) de 60 cm², que liberaba entre 90-100 µg de fentanilo /h y un parche placebo. Los autores encontraron que la media de consumo de morfina en 24 h en el grupo FTD fue de 24 mg y en el grupo placebo de 48 mg.

Teniendo en cuenta estos resultados, siendo el valor (x^2) de 48 y el valor (x^1) de 24, con una desviación típica de 30, realizando la comprobación bilateral y aceptando un riesgo α de 0,05 y un riesgo β de 0,2, serían suficientes 25 pacientes por grupo para poder demostrar diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los pacientes del grupo control y los que reciben fentanilo por vía transdérmica (cálculo realizado con el programa GRANMO 5,2 WIN, IMIM).

3.3. Criterios de selección

En el estudio han participado 52 pacientes, programados para realizar artrodesis de columna torácica o lumbar bajo anestesia general. Para su inclusión debían cumplir los siguientes criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

3.3.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos programados para ser intervenidos de artrodesis dorsal o lumbar
- Edad comprendida entre los 18 y 65 años
- Historial y examen físico que demuestre un estado físico ASA I-III, con patología controlada
- Valoración pre-operatoria completa. Haber realizado las exploraciones complementarias habituales en estos pacientes que incluyen radiografía de tórax, ECG y analítica (hemograma, bioquímica y coagulación)
- Poder comprender los objetivos y la naturaleza del ensayo, y desear cooperar con el proyecto de investigación. Comprender y ser capaces de utilizar el equipo para la analgesia mediante PCA endovenosa
- Haber firmado el consentimiento informado
- No tener ningún criterio de exclusión

3.3.2. Criterios de exclusión:

- No cumplir los requisitos anteriores
- Enfermedad sistémica no controlada
- Obesidad mórbida: ($BMI > 35$, $BMI = \text{peso} / \text{talla en m}^2$)
- Historia de adicción a los opioides
- Hepatopatía crónica o insuficiencia renal

- Historia conocida de abuso de alcohol o drogas
- No tener capacidad intelectual para poder colaborar en el estudio siguiendo adecuadamente las instrucciones del investigador
- Haber participado en ensayos clínicos con fármacos en investigación en el mes anterior al comienzo del estudio
- Alergia o hipersensibilidad a los fármacos del estudio
- Historia de gastritis, ulcus gastroduodenal o hernia de hiato

3.4. Protocolo del estudio

Se ha evaluado la eficacia analgésica y la seguridad intra y post-operatoria, de un parche de fentanilo (1,5 µg/kg) aplicado ocho horas antes de la intervención. La fase experimental del estudio tiene una duración de 72 horas, con inicio en el momento de la colocación del parche (0 h) y final 72 horas después (72h), (Figura 28). Ocho horas después de finalizado el estudio, se hizo un control de los pacientes, programándose analgesia habitual con una pauta fija de ibuprofeno y tramadol a demanda.

En el protocolo del estudio se distinguen dos fases o periodo principales:

- Intraoperatorio, en el que se valora si el parche de fentanilo modifica los requerimientos de analgésicos durante la cirugía.
- Postoperatorio: en que se cuantifica la intensidad del dolor y el consumo de analgésicos.

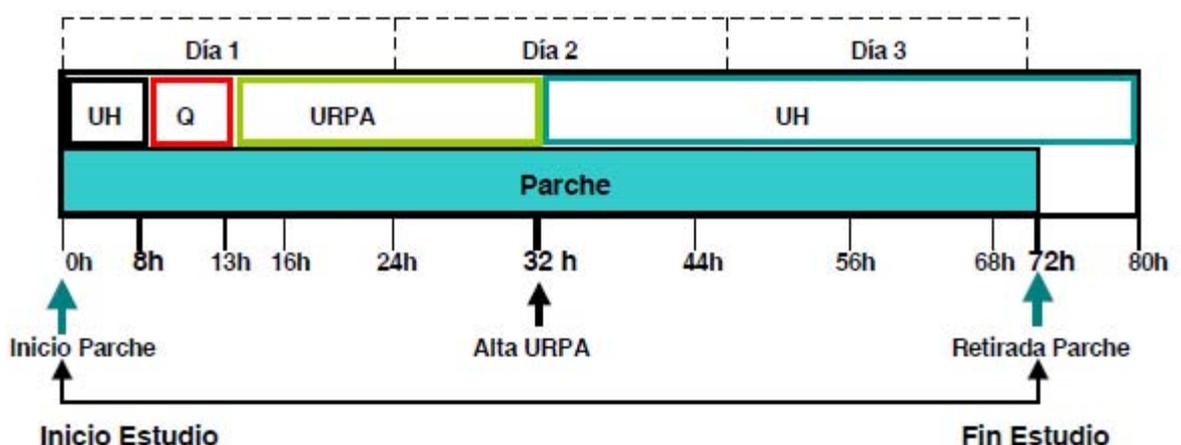


Figura 28. Cronograma del estudio. El estudio se extiende desde la colocación del parche en la unidad de hospitalización (UH), hasta su retirada a las 72h. Se indican los momentos de valoración de las variables durante el perioperatorio. Q= quirófano, URPA=unidad recuperación post anestesia. En la parte superior del esquema y en líneas discontinuas, aparece la correspondencia de los tiempos de evaluación en días.

Los principales procedimientos realizados, en cada fase o periodo del estudio, se muestran en la Tabla 7. Los tiempos se expresan en horas (h), aunque algunos de ellos son aproximados (~), por imperativos de la técnica quirúrgica.

Tabla 7. Procedimientos del estudio en sus diferentes fases

PERIODOS DEL ESTUDIO	VARIABLES
Basal: Visita preoperatoria (DISPENSARIO) Historia clínica, examen físico. Reclutamiento Consentimiento Aleatorización	Datos demográficos, ASA. Constantes vitales, espirometría (VM y FR) Tipo de lesión espinal y dolor previo: neuropático, nociceptivo Analgésia previa
Visita preoperatoria (noche anterior a intervención), (0 h) Premedicación: Ranitidina, metoclopramida Colocación parche	
Pre-operatorio inmediato (PRE-OP, 8 h) Vía venosa periférica. Prehidratación	Constantes vitales, BIS, espirometría (VM y FR) Sedación (Ramsay)
Intraoperatorio (~ 9-13 h) Inducción anestésica (PRE-IOT, POST-IOT) Colocación vía venosa central Mantenimiento: anestesia endovenosa + N ₂ O Profilaxis antiemética. Inicio analgesia postoperatoria Reversión-Extubación	Duración de la cirugía Número fusiones vertebrales Constantes vitales, BIS. Requerimientos de propofol y remifentanilo Duración remifentanilo Tiempo extubación Efectos indeseables: fármacos vasoactivos
Postoperatorio inmediato (URPA) (~ 13-32h) Ingreso en URPA (conexión bomba PCA) Primera hora y seguimiento en URPA ----- Alta URPA	Constantes vitales, Sedación (Ramsay) Intensidad y alivio del dolor: EVA (R y M), ECN, ECAD, PID Consumo de analgésicos: Ketorolaco (PCA), tramadol y morfina. Efectos indeseables ----- Vigilia/sedación: OASS, MMSE
Postoperatorio tardío (Unidad de Hospitalización) (32-72 h) Retirada parche y PCA (72h) Pauta analgesia al finalizar estudio (72h)	Constantes vitales. Sedación (Ramsay) Evaluación intensidad y alivio del dolor: EVA (R y M), ECN, ECAD Consumo analgésicos: ketorolaco (PCA), tramadol y morfina. Efectos indeseables

American Society of Anesthesiology (ASA), volumen minuto (VM), frecuencia respiratoria (FR), pre-intubación (PRE-IOT), post-intubación (POST-IOT), índice bispectral (BIS), unidad de reanimación post-anestésica (URPA), analgesia controlada por el paciente (PCA), escala visual analógica en reposo y movimiento (EVA R y M), Escala Categórica Numérica (ECN), Escala Categórica de Alivio del Dolor (ECAD), diferencia intensidad del dolor (PID en inglés Pain Intensity Difference), Evaluación por Observador Alerta y Sedación (OASS del inglés *Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale*), minimal (MMSE del inglés *Minimal state evaluation*).

3.4.1 Periodo basal

Visita pre-operatoria en dispensario

Todos los pacientes fueron evaluados por el investigador principal mediante el historial clínico, exploración física y valoración de las pruebas complementarias: analítica, electrocardiograma, radiografía de tórax y otras si procedían. La visita fue realizada la semana anterior a la cirugía. Los pacientes ASA I a III, que cumplían todos los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión, fueron invitados a participar en el estudio. En la hoja de información del protocolo se explicaba a los pacientes que recibirían analgésicos potentes, de la familia de la morfina y de los AINE, pero no se les informaba en qué forma se les administraría. También se explicó el método para cuantificar el dolor mediante una Escala Analógica Visual de 0-10 (Hiskisson EC 1974), el manejo de la PCA y la opción de solicitar analgésicos complementarios (rescate), en caso de tener dolor.

Reclutamiento. Consentimiento informado y aleatorización

A los pacientes que cumplían los criterios, se les explicó detalladamente el objetivo y protocolo del estudio, y aquellos que aceptaron firmaron el consentimiento informado. Los pacientes fueron aleatorizados utilizando el generador de números aleatorios del programa SPSS 9.0. A cada paciente se le asignó un código que correspondía a uno de los grupos del estudio.

Grupo Fentanilo T- Fentanilo percutáneo aplicado a una dosis de $1,5 \pm 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}$, en parche tipo TTS (Transdérmico).

Grupo Placebo - Suero salino percutáneo (placebo) en parche tipo TTS.

En caso de necesidad (aparición de efectos indeseables), se debía abrir el sobre codificado y con conocimiento del grupo (fentanilo/placebo percutáneo) realizar los tratamientos necesarios. En estos casos, se debía excluir al paciente del protocolo.

Variables registradas en el dispensario

Datos demográficos de edad, sexo, peso, altura, índice de masa corporal (IMC) y el criterio de riesgo anestésico ASA (*American Society of Anesthesiology*).

Constantes vitales: presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y espirometría (volumen minuto).

Lesiones espinales que motivaron la cirugía, la sintomatología asociada y la

presencia de dolor neuropático. La evaluación del dolor neuropático se basó en las características de la sintomatología del dolor, concretamente si el dolor se percibía con características en “crisis de descargas eléctricas”, sensación “quemante”, “punzante”, u otras alteraciones sensitivas, sin cumplimentar un cuestionario de dolor neuropático. Se registró también el tratamiento analgésico previo a la cirugía.

3.4.2. Visita preoperatoria (noche antes de la intervención)

Dosificación de la medicación y tiempo de la aplicación del parche

Los parches de placebo fueron facilitados por los laboratorios Janssen Pharmaceutica (ahora Janssen-Cilag), contenían suero salino y eran de un único tamaño; los parches de fentanilo proporcionados por la farmacia del hospital, eran también de Janssen Pharmaceutica. Para conseguir la dosificación de fentanilo transdérmico, establecida en el estudio (1,5 µg/kg), era necesaria la colocación de uno o dos parches, según el peso del paciente.

Tabla 8. Dosificación de fentanilo transdérmico

Peso paciente (kg)	Dosis teórica (µg totales)	Disponibilidad parches (µg)	Dosis administrada (µg/kg)
50	75	75	1,5
55	82,5	75	1,37
60	90	75	1,25
65	97,5	100	1,54
70	105	100	1,43
75	112,5	100	1,33
80	120	125	1,56
85	127,5	125	1,47
90	135	125	1,39
95	142,5	150	1,57
100	150	150	1,5
Desv. estándar			0,102
Promedio			1,446
Varianza			0,0104

Ya que los parches de fentanilo, tipo reservorio, no pueden fraccionarse ni ser manipulados, la dosis de fentanilo se ajustó en base la disponibilidad de distintos parches, según se muestra en la Tabla 8. Los pacientes debían

recibir una dosis teórica de 1,5 µg/kg, sin embargo, debido a las características de los parches, la dosis real administrada fue de $1,446 \pm 0,1$ µg/kg, evitando en todos los casos sobrepasar la dosis de 1,570 µg/kg. Para que el tratamiento fuera doble ciego, una vez colocados los parches fueron cubiertos con una gasa de 10 cm² fijada con esparadrapo.

Debido a que el fentanilo ha de atravesar la piel, el intervalo de tiempo necesario para alcanzar la mínima efectiva concentración plasmática analgésica ($0,63 \pm 0,25$ ng/ml) en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, varía en función de la dosis/ superficie del parche (1.9.1. de Introducción). A mayor dosis/ superficie del parche, se necesita menos tiempo para alcanzar la MEC. Los parches de fentanilo para los pacientes con peso entre 50 y 100 kg oscilaron entre 75 µg/h con superficie de 30 cm² y 125 µg/h con superficie de 50 cm². El tiempo de demora para iniciar la analgesia, con las dosis mencionadas, oscila entre 6 y 10 h en los parches de 75 y 100 µg/h (Tabla 6-Introducción). La concentración máxima de fentanilo en sangre se alcanza, aproximadamente, a las 22-24 h (Figura 24). En base a estos hechos, se decidió aplicar el parche 8 horas antes del inicio de la cirugía.

En la visita preoperatoria, la noche antes de la intervención, se recordaba al paciente el protocolo analgésico postoperatorio, que le colocarían un parche y el mismo paciente se administraría medicación para el dolor pulsando el sistema PCA, siempre que sintiera dolor, sin esperar a que el dolor fuera intenso; también se le recordaba que no debía pulsar la PCA en ausencia de dolor. Si el dolor no cediera, podría solicitar a la enfermera rescate analgésico.

En la visita se localizaba la zona cutánea de aplicación del parche, en el tórax anterior, en una zona libre de vello; en algunos pacientes fue preciso cortar el vello con tijeras pero sin afeitar la zona, ya que pequeñas lesiones cutáneas incrementarían la absorción del fármaco. No está indicado desinfectar la piel del lugar de aplicación del parche, simplemente se les indicaba a los pacientes que debían ducharse por la noche, antes de acostarse.

Una vez realizada la visita, se entregaba a la enfermera la pauta de premedicación que incluía:

- Un protector gástrico, ranitidina 300 mg, para ser administrado en la cena, con el objetivo de reducir el volumen de jugos gástricos y proteger

la mucosa de la acción del AINE (ketorolaco).

- Un antiemético: metoclopramida 10 mg por vía oral (solución oral de 10 mg/2 ml) en el momento de aplicación del parche (0h).
- Una hoja con el peso del paciente y la dosis del fentanilo transdérmico que debía aplicarse.
- Sobre codificado en cuyo interior se indica el grupo del estudio:
 - Grupo Placebo: Parche de salino. Cubrir con gasa de 10 cm².
 - Grupo FentaniloT: Parche fentanilo transdérmico, administrar la dosis

que se indica en la hoja peso. Cubrir con gasa de 10 cm².

El paciente y el investigador desconocían el contenido del parche (fentanilo o placebo).

Inicio del tratamiento: Colocación del parche

A las 00:00 h (ocho horas antes de la intervención quirúrgica) se colocaba el parche percutáneo en la zona pectoral superior, siguiendo las recomendaciones del fabricante. La enfermería especializada de traumatología del turno de noche, que no participaba en el registro de los datos, fue la encargada de aplicar el parche (fentanilo o placebo) en la piel, cubriéndolo con una gasa. El apósito, además tenía la función de evitar la caída del parche con los cambios de posición, (variación de decúbito supino a decúbito prono y viceversa en la cirugía).

El momento de la colocación del parche en la piel fue registrado como la hora cero, considerándose como referencia para todas las valoraciones posteriores.

3.4.3. Periodo pre-operatorio inmediato

A la llegada al quirófano se llevó a cabo una evaluación del paciente, con el fin de establecer si el tratamiento iniciado 8 horas antes había originado alguna modificación en las constantes, el nivel de sedación o habían aparecido efectos indeseables. En primer lugar, se observó al paciente con el fin de cuantificar el grado de sedación, utilizando la escala de Ramsay (1974), que consta de seis puntos (1: Agitado, 2: Consciente-colaborador, 3: Somnoliento, 4: Dormido, despierta frente a estímulos débiles, 5: Dormido, sólo responde a estímulos fuertes, 6: no responde a estímulos intensos, Anexo 1).

Todos los pacientes fueron monitorizados de forma similar mediante ECG,

presión arterial no-cruenta, % de Sat O₂ (pulsioximetría), y el número del índice bi-espectral (BIS) que mide el estado de conciencia y la profundidad de la anestesia (ver constantes vitales y Figura 30). Se insertó un catéter venoso periférico en la mano no dominante, administrándose 500 ml de Ringer lactato durante 30 min.

Se tomaron las constantes y se realizó espirometría mediante mascarilla facial, registrándose el volumen minuto (VM) en reposo y la frecuencia respiratoria (FR).

En el periodo PRE-OP se registraron las siguientes variables: sedación, constantes vitales, % Sat O₂, n° de BIS y espirometría.

3.4.4. Periodo intraoperatorio

La secuencia de eventos y fármacos utilizados en el periodo intra-operatorio se muestran esquemáticamente en la Figura 29. Se describen a continuación las características de cada fase.

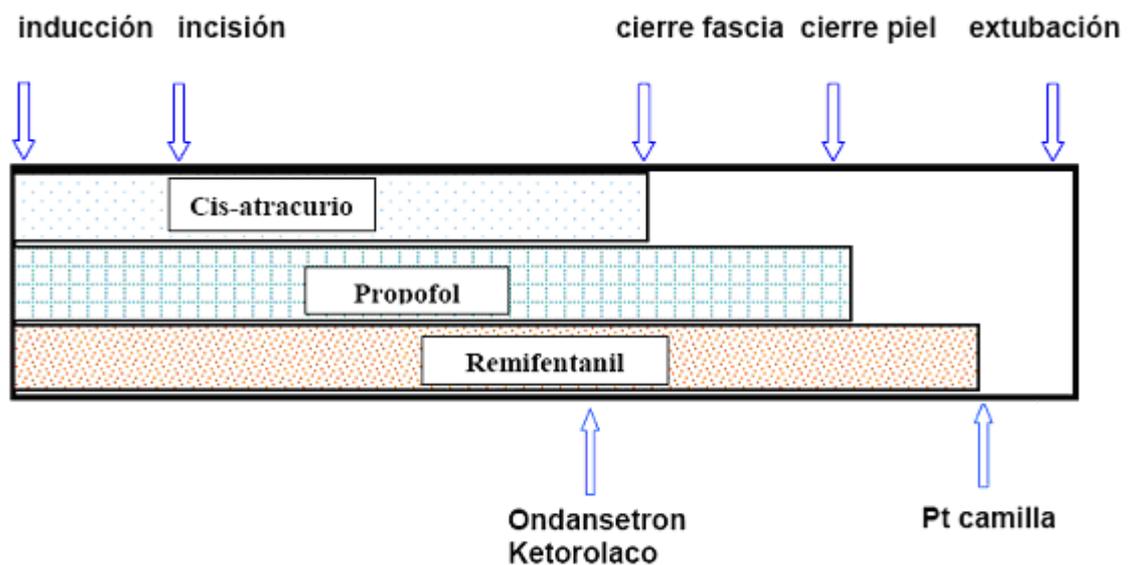


Figura 29. Secuencia de fármacos y fases del procedimiento intraoperatorio. Las flechas indican las fases del procedimiento y los analgésicos administrados en dosis única. Los rectángulos muestran la secuencia y duración de la administración de fármacos anestésicos, en relación a las fases quirúrgicas. Paciente (Pt).

Inducción de la anestesia general

Se procedió de la forma habitual, pre-oxigenando al paciente con mascarilla facial con FiO₂=1 durante tres minutos. Se administraron 2 mg de midazolán, una dosis de cebado de cisatracurio (0,5 mg), un bolo de remifentanilo de 0,5 µg/kg

en 30 segundos y propofol a la dosis necesaria para conseguir la pérdida del reflejo palpebral; con el paciente dormido se administró un bolo de cisatracurio (0,1 mg/kg) y se registraron las constantes vitales del paciente (PRE-IOT). Se realizó ventilación asistida mediante mascarilla facial mientras se esperaba el máximo efecto del relajante muscular y una vez intubado el paciente se inició la ventilación mecánica. Las constantes vitales fueron registradas 5 minutos después de la intubación (POST-IOT).

En condiciones de asepsia, se colocó un catéter venoso central (PVC) en la vena basílica derecha, comprobándose su correcta posición mediante la curva de presión central del monitor (se verificó la posición en la URPA mediante radiografía de tórax). A continuación se colocó el paciente en la mesa quirúrgica, en posición decúbito prono, para el comienzo del acto quirúrgico.

Durante la inducción anestésica, la presencia de bradicardia (frecuencia cardíaca por debajo de 50 latidos/minuto), se debía tratar mediante la administración intravenosa de un bolo de atropina (0,01 mg/kg), y la hipotensión (presión arterial media < 30% de los valores basales) mediante bolos de efedrina (5 mg).

Mantenimiento de la anestesia quirúrgica y reversión – extubación

La respiración mecánica controlada se realizó en un circuito de ventilación semicerrado, utilizando un flujo de gas fresco de 2 litros/minuto y un volumen minuto adaptado a cada paciente con el fin de mantener la PCO₂ espirada alrededor de 35 mm de Hg y la SatO₂ (%) superior a 95%.

La anestesia quirúrgica se llevó a cabo mediante:

- Una mezcla constante de O₂/N₂O, en proporción 40/60 %.
- La infusión continua de propofol a dosis de 2 mg/kg/h (dosis fija).
- Infusión continua de cisatracurio a la dosis de 1 µg/kg/min, controlando la adecuada relajación del paciente utilizando el tren de cuatro.
- Infusión variable de remifentanilo, ajustada a la intensidad del estímulo quirúrgico. La infusión se iniciaba a una dosis de 0,2 µg/kg/min, modificándose en base a cambios en la presión arterial media (PAM) y FC, para mantener los valores en el rango del 20-30 % respecto a los valores basales, obtenidos en la visita preanestésica. La bradicardia con frecuencia cardíaca inferior a 50 latidos/minuto, se trató con bolos de atropina intravenosa de 0,01 mg/kg. El

tratamiento de la hipotensión se basó en la reducción de la dosis de remifentanilo y la administración de cristaloides, si estas medidas eran insuficientes se administraba efedrina, en bolos de 5 mg.

Para tratar la hipertensión, se utilizaron incrementos de remifentanilo hasta alcanzar dosis máximas de 0,6-0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. En caso de persistir la hipertensión, se administraron bolos de urapidilo intravenosos (25 mg), hasta conseguir la normotensión (dosis habitual entre 25-100 mg). Se procuró evitar la administración de betabloqueantes, aunque no se excluyeron del protocolo en ausencia de bradicardia.

Puesto que la cirugía espinal es muy dolorosa, es aconsejable profundizar el plano anestésico que induce además un cierto grado de hipotensión, disminuyendo el sangrado. Una vez conseguido el plano anestésico adecuado, dio comienzo el acto quirúrgico.

Durante la anestesia quirúrgica se registraron las constantes vitales de forma automática cada 5 min, y cada 30 minutos se obtuvo el promedio de los seis valores registrados.

Descripción de la monitorización de variables:

- La frecuencia cardíaca se midió mediante el número de contracciones ventriculares registradas en el monitor (es la lectura del número de ondas QRS/min.).
- La presión arterial se monitorizó de forma incruenta, mediante un manguito situado en el antebrazo.
- Para el registro de la hipnosis se utilizó el índice biespectral (BIS) colocándose un sensor de cuatro electrodos (fronto-temporal derecha o izquierda), conectado al BIS A 2000 (Aspect Medical Systems). El BIS es una variable derivada del electroencefalograma (EEG) que refleja la actividad eléctrica cortical. El algoritmo de este monitor ha sido calculado empíricamente, en base a los cambios en el patrón de EEG, acordes con la profundidad anestésica. Las ondas del EEG son transformadas en un valor adimensional mediante la integración de tres sub-parámetros: supresión de descargas, el ratio beta y el SynchFastSlow. El número de BIS se correlaciona con el grado de actividad cerebral y oscila entre 0 y 100. El valor 0 indica una actividad cerebral nula, y 100 es el estado de vigilia. Durante la hipnosis ligera el número es por lo general superior a 70, y el paciente puede conservar la

memoria de los eventos. Un número de BIS 60 o inferior, asegura una hipnosis media - profunda, sin probabilidad de recuerdo (Johansen JW 2006). Cuando el BIS alcanza el valor 40 o inferiores se considera que existe una hipnosis profunda (Figura 30). Durante la anestesia general, la hipnosis se considera adecuada cuando el número de BIS oscila entre 40-60.

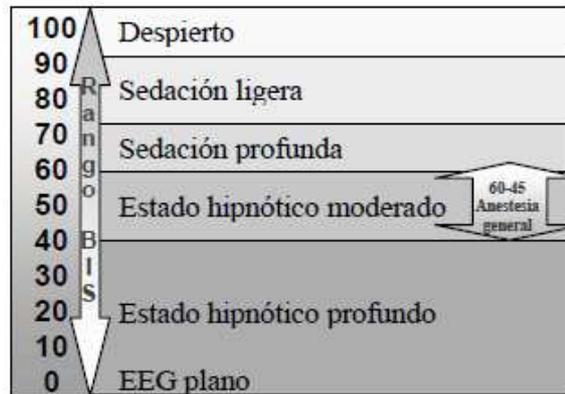


Figura 30. Grados de hipnosis del BIS: Valores numéricos de BIS y correlación con la vigilia/ hipnosis.

A las 10 horas desde la colocación del parche (coincidiendo con la primera hora de la cirugía), se extrajo una muestra de sangre para determinar los niveles de fentanilo (Figura 28 y Tabla 7). En la fase final de la artrodesis, aproximadamente alrededor de 60 minutos antes del fin de la cirugía (Figura 29), se realizó profilaxis antiemética, administrando ondansetrón 4 mg por vía intravenosa, y para asegurar la analgesia al despertar se administró una infusión de 30 mg de ketorolaco, durante 15 minutos.

Reversión – Extubación: Al inicio de la sutura del plano muscular y la fascia se interrumpió la infusión de cisatracurio (Figura 29). El cierre de la infusión de propofol y de la administración de N₂O se llevó a cabo al finalizar la sutura de la piel, iniciándose la oxigenación a una FiO₂=1. La infusión de remifentanilo se mantuvo hasta que el paciente fué colocado en posición decúbito supino, en su cama. Se comprobó la reversión muscular (tren de cuatro) y en caso de ser incompleta, se administró neostigmina (hasta 3 mg) y atropina (1mg). Con el paciente en su cama se conectó la PCA de ketorolaco a la línea venosa, que estaba programada para administrar únicamente bolos.

Variables de la fase quirúrgica:

Cirugía: Duración de la cirugía y número de espacios intervertebrales intervenidos.

Inducción de la anestesia: Constantes vitales y número de BIS antes y después de la intubación orotraqueal (PRE-IOT y POST-IOT). Requerimientos de propofol (mg).

Anestesia quirúrgica: (gráfica recogida datos en Anexo 2)

Constantes vitales, PVC y número de BIS. Requerimientos de fármacos vasoactivos y aparición de efectos indeseables. Tiempo de despertar.

La duración de la infusión y los requerimientos intraoperatorios de remifentanilo se obtuvieron a partir de la curva de dosificación en el tiempo, ya que los cambios en la dosis se registraron cada minuto permitiendo así determinar su consumo de forma precisa. En cada caso, la dosis total, es la suma los microgramos consumidos cada minuto multiplicada por el peso del paciente ($\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$). Estos datos permiten comparar los valores medios de las dosis requeridas por cada grupo de estudio.

Se registró el tiempo de despertar, medido desde el cierre del remifentanilo hasta que el paciente, una vez extubado, era capaz de responder a órdenes verbales simples.

3.4.5. Periodo postoperatorio *inmediato*, en la Unidad de Reanimación Post Anestésica (URPA)

Este periodo comprende desde el ingreso del paciente en la URPA hasta el alta a la Unidad de Hospitalización, transcurridas 32 horas desde la colocación del parche (Figura 28). Para la evaluación y presentación de los resultados de la URPA se consideran tres períodos secuenciales: ingreso-primera hora, seguimiento y alta de la URPA.

Constantes vitales, sedación y evaluación del dolor

Al ingreso en la URPA, se administró O_2 (4 l/min) con gafas nasales y se registraron las constantes vitales. La monitorización del ECG, FC, % Sat O_2 y FR se hizo de forma continua, la presión arterial se determinó cada 15 minutos, según el protocolo de la unidad. Los registros de constantes para el estudio, se obtuvieron a intervalos de tiempo fijos: ingreso en la URPA, a las 16:00h a las

24:00h y a las 32h desde la aplicación del parche (Anexo 3: hoja de recogida de datos en la URPA).

Pauta analgesia postoperatoria en URPA

En la URPA, la intensidad del dolor se evaluó mediante una escala visual analógica en reposo (EVA R) del 0-10. Todos los pacientes recibieron la misma pauta analgésica que consistió en:

- a) Ketorolaco mediante PCA endovenosa. La PCA se programó para administrar bolos de ketorolaco de 2 mg, con un intervalo de cierre de 5 minutos y un máximo de tres dosis cada hora, sin infusión basal. La dosis máxima de ketorolaco/hora era de 6 mg, la efectividad se consigue con las dosis de varias horas. Por ello a todos los pacientes se les había administrado una dosis de 30 mg de ketorolaco intravenoso (iv) al final de la cirugía.
- b) Si el paciente solicitaba analgesia de rescate, se evaluaba el EVA R y si era ≥ 4 , se administraba una dosis de 100 mg de tramadol en infusión iv lenta.
- c) A los 15 minutos se repetía la evaluación del dolor, si el EVA R continuaba ≥ 4 , se administraba una segunda dosis de 100 mg de tramadol iv.
- d) Quince minutos después se evaluaba de nuevo el EVA R y en caso de persistir ≥ 4 , se administraban bolos de 2 mg de morfina iv, cada 10 minutos hasta conseguir el adecuado control del dolor.

La administración de analgesia de rescate se basó en el EVA R, ya que el reposo era la posición habitual del paciente intervenido de artrodesis de columna; únicamente se evaluaba la intensidad del dolor en movimiento en el horario de registro de datos para el estudio.

La protección gástrica se llevó a cabo con omeprazol iv. a dosis de 40 mg / día.

Evaluación de los efectos indeseables y el estado de vigilia/sedación

La permanencia de los pacientes en la URPA, hasta las 32 horas desde la colocación del parche, permitió monitorizar los posibles efectos indeseables y garantizar la seguridad del tratamiento.

Se registró la aparición de: náuseas, vómitos, prurito, temblor, depresión respiratoria (Anexo 4) y otros efectos indeseables que pudieran presentarse. Los vómitos se clasificaron según su intensidad en cinco apartados (0: sin vómito, 1: aislado, 2: repetido, 3 frecuente y 4: vómito incoercible). Se

consideró que existía depresión respiratoria cuando, durante 1 minuto, la FR < 8 rpm y la %Sat O₂ < 90% (Ko S y cols. 2003).

Los tratamientos pre-establecidos para estas incidencias fueron: Náuseas y vómitos administración de 4 mg de ondansetrón iv; en prurito 5 mg dexclorfeniramina i.v; depresión respiratoria naloxona iv (2 µg/kg).

Antes del alta de la URPA, además de las constantes vitales y el dolor, se evaluó la sedación mediante el test de Ramsay y el estado de conciencia (Anexo 5) mediante las pruebas OASS (*Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale*. Chernik DA y cols. 1990) y MMSE (*Mini-Mental State Evaluation*, abreviado, Folstein M y cols, 1975). Este último incluye 10 preguntas, 5 relativas a la orientación en el tiempo y 5 en el espacio. Se hizo una doble evaluación pasiva (mediante el Ramsay y el OASS) y una activa por el propio paciente (MMSE), permitiendo verificar el adecuado estado de conciencia antes de enviar al paciente a la unidad convencional de hospitalización (UH). En caso de que esta evaluación no fuera satisfactoria se debía retrasar el alta de URPA.

Variables en URPA

- Para evitar interferencias si se estimulaba al paciente, se evaluó primero la sedación (Ramsay).
- Las constantes vitales, FC, presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), PAM, porcentaje saturación de oxígeno (% Sat O₂), FR y el VM.
- La intensidad del dolor en reposo y movimiento fue evaluada utilizando una EVA R y EVA en movimiento (EVA M) ambas escalas de 0-10; para la valoración del EVA M se solicitaba al paciente que flexionara las extremidades e indicase cuánto dolor experimentaba al hacer ese movimiento. La intensidad del dolor en reposo, se confirmó mediante la Escala Categórica Numérica (ECN) de 0-4 (Anexo 6). También se valoró el alivio del dolor utilizando una Escala Categórica de Alivio del Dolor, (ECAD) de 0-3 (Anexo 7), comparando la variación del alivio con respecto al registro anterior. Las escalas categóricas son descriptivas, tipo Likert (1932), en los resultados se presentan en las tablas el número de pacientes en cada valor, en las figuras se muestra los porcentajes. Además, utilizando los valores categóricos como numéricos, se puede hacer el

cálculo de los valores medios en cada tiempo, ello permite hacer representación gráfica de la evolución del dolor, medido con la ECN de modo similar al EVA, sabiendo que su escala es diferente.

- La diferencia en la intensidad de dolor (del inglés *Pain intensity difference*, PID) es la diferencia de dolor entre su valor inicial y los siguientes registros, valorando el dolor mediante la ECN, EVA R y EVA M. Es una valoración útil para comparar la eficacia de los dos métodos analgésicos empleados.

-Consumo de analgésicos en la URPA (ketorolaco, tramadol y morfina) en la primera hora y globalmente en las 19 horas de ingreso en la URPA.

En todo el estudio, para poder evaluar y comparar las dosis totales de analgésicos, se transformaron los distintos analgésicos administrados en equivalentes de morfina. Considerando que 30 mg de ketorolaco equivalen a la analgesia de 10 mg de morfina (Gillis y Brogden 1997), y que 100 mg de tramadol equivalen a 10 mg de morfina según Lehmann KA (1997) y Rodríguez MJ y cols. (1996), la fórmula de conversión es:

$$\text{Ketorolaco}/3 + \text{Tramadol} / 10 + \text{morfina}$$

-Efectos indeseables y estado de vigilia/sedación (OASS y Minimental).

3.4.6. Postoperatorio tardío en la Unidad de Hospitalización

El postoperatorio tardío es el tiempo transcurrido desde el alta de la URPA (32 h) hasta la retirada del parche a las 72 h de su aplicación (Figura 28) y supresión de la PCA. En este momento se consideró finalizado el estudio. En la UH se registraron las variables cada 12 horas, es decir a las 32, 44, 56 y 68 h desde la aplicación del parche. Se realizó además un último control a las 80h para valorar la persistencia o desaparición de efectos indeseables y si hubiera incrementado la intensidad del dolor.

Pauta analgesia en la Unidad de Hospitalización

En la UH se mantuvo el mismo protocolo analgésico que en la URPA, es decir, PCA iv con ketorolaco y rescate con tramadol y morfina (ver apartado 4.5.2. pauta de analgesia postoperatoria). Igualmente se hizo protección gástrica con omeprazol 40 mg / día, iv.

Después de la retirada del parche y la PCA, se pautó un tratamiento analgésico con 600 mg de ibuprofeno por vía oral cada 6 h y 100 mg de

tramadol iv a demanda, pudiendo solicitar morfina si no cediera el dolor. El protocolo de tratamiento de los efectos indeseables fue el mismo que en URPA.

Variables registradas en la Unidad de Hospitalización

Cada 12 horas, se registraron las constantes vitales, el VM (espirometría), la sedación, analgesia y los efectos adversos, tal como se muestra en el Anexo 8. Registro 8 horas después de finalizado el protocolo, a las 80h desde la colocación del parche.

3.4.7. Niveles de fentanilo en plasma

Todos los pacientes fueron intervenidos a las ocho de la mañana (aproximadamente). Para determinar los niveles de fentanilo en plasma, se obtuvieron muestras de sangre de la vía venosa central, en los siguientes tiempos desde la colocación del parche: 10h, 16h y 32h. Estos tiempos se seleccionaron, para valorar, si los niveles de fentanilo podían modificar el consumo intraoperatorio de remifentanilo (10h) y los requerimientos de analgésicos en el postoperatorio (16h y 32h).

Se extrajeron 10 ml de sangre que se distribuyeron en dos tubos de 5ml, con silicona y gel activador del coágulo (Vacuntainer SST II Advance). Después de centrifugar (3.500 revoluciones por minuto durante 20 min), se obtuvieron las muestras de plasma que permanecieron congeladas a -80°C , hasta la determinación de la concentración de fentanilo. Se utilizó un inmuno ensayo enzimático o ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), con el kit Fentanyl MICRO-PLATE EIA, OraSure Technologies, Inc. Bethlehem, PA (USA), distribuido por Bio-RaD. Se hizo una curva estándar de calibrado de 5 puntos, sobre la cual se determinaron las concentraciones plasmáticas de fentanilo.

Aunque se obtuvieron muestras de sangre de todos los pacientes (grupos control y fentanilo T), se analizaron todas las muestras del grupo fentanilo T y una muestra de cada paciente del grupo control, la de las 32 h, para verificar la ausencia de fentanilo en dichas muestras.

3.5. Resumen de las variables del estudio y tiempos de evaluación**Tabla 9. Principales variables del estudio y tiempos de evaluación**

	Preop	Intraop	URPA	UH
Demografía/ ASA	+			
FC	+	+	+	+
PAS	+	+		+
PAD	+	+	+	+
PAM	+	+	+	+
PVC		+	+	
%SatO ₂	+	+	+	+
F. Resp.	+		+	+
Espirometría	+		+	+
Ramsay	+		+	+
EVA reposo			+	+
EVA movimiento			+	+
Esc. Numérica (ECN)			+	+
Alivio del dolor (ECAD)			+	+
Nauseas			+	+
Vómitos			+	+
Temblor			+	+
Prurito			+	+
Depresión Respiratoria			+	+
Propofol (inducción)		+		
Remifentanilo (mantenimiento)		+		
Ketorolaco			+	+
Tramadol			+	+
Morfina			+	+
Efedrina		+	+	+
Atropina		+	+	+
Urapidilo		+		
[Fentanilo] en sangre		+	+	
Duración cirugía		+		
Niveles artrodesis		+		
Tiempo despertar		+		
OASS/Mini Mental			+	
Recuerdo intraoperatorio				+
Despertar nocturno			+	+
Satisfacción del paciente				+
Otros E. Adversos ¹			+	+

¹ Se registraron todos los efectos adversos, independientemente de si estaban relacionados o no con el protocolo del estudio.

3.6. Recuerdo intraoperatorio, analgesia, satisfacción y días hospitalización

A las 80 h (Figura 28) se solicitó a los pacientes que respondieran un breve cuestionario para establecer:

- Si hubo recuerdo intraoperatorio, y el lugar del primer recuerdo al despertarse.
- La calidad del sueño en el postoperatorio en URPA y en UH. Se preguntaba si despertaba por dolor, si despertaban por otros motivos, o si habían podido dormir bien.
- Su percepción global de la analgesia (mala, aceptable, buena o muy buena). Y en el caso hipotético, de que algún día se tuvieran que operar de nuevo de la columna, si desearían recibir la misma analgesia.

Al alta, se contabilizan los días de hospitalización, con el fin de valorar si el tratamiento analgésico tiene alguna influencia en el tiempo de ingreso.

3.7. Análisis estadístico

El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS 12.0. Los resultados de las variables continuas se presentan como medias y desviación típica y las variables numéricas con distribución no normal, se expresan por su mediana y rango intercuartílico. El análisis de normalidad se estableció mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y el gráfico QQ.

Las variables categóricas se han descrito con su frecuencia y porcentaje. La asociación entre pruebas cualitativas, se llevó a cabo mediante la prueba de Ji al cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher según condiciones de aplicación.

La comparación de las variables cuantitativas (constantes y fentanilo) así como de sus evoluciones en el tiempo, se realiza mediante el test T de Student para muestras independientes y el test T de Student para muestras relacionadas respectivamente.

En todos los casos se consideró como estadísticamente significativos valores de p inferiores a 0,05.

4.- RESULTADOS

Se exponen a continuación los resultados del estudio, presentados de acuerdo a los objetivos generales del mismo, es decir mostrando primero la eficacia analgésica del tratamiento estudiado y en segundo lugar su seguridad. Se han incluido 52 pacientes distribuidos en dos grupos (fentanilo transdérmico y placebo), a los que se administró anestesia general para ser intervenidos de artrodesis dorsal y/o lumbar de columna. Los resultados se describen siguiendo un orden cronológico. Primero presentamos los resultados provenientes del periodo pre-operatorio, es decir la evaluación preoperatoria en el dispensario de anestesiología, y la evaluación del paciente a su llegada a quirófano. En el periodo intraoperatorio se analizan las constantes vitales, los requerimientos de hipnóticos y remifentanilo, el tiempo de despertar, los efectos indeseables, y las características / duración de la cirugía. Por último, en el periodo postoperatorio mostramos la evolución de las constantes vitales, los requerimientos y calidad de la analgesia y los efectos indeseables.

4.1. Visita Pre-operatoria de Anestesiología (Dispensario)

Las características demográficas y el ASA de los grupos Control (parche inerte) y Fentanilo T (parche de fentanilo), se registraron en la visita preoperatoria de anestesia (periodo Basal). Los resultados se muestran en la Tabla 10. Los grupos resultaron ser demográficamente homogéneos en cuanto a edad, sexo, peso, altura e índice de masa corporal. La evaluación del estado físico según el ASA (riesgo anestésico-quirúrgico) también fue similar en ambos grupos ($p=1$).

Tabla 10. Características demográficas y ASA

	Control n =26	Fentanilo T n =26	p
Edad (años)	48,1±11,3	45,6±12,1	0,434
Sexo (hombres/mujeres)	14 / 12	15 / 11	1
Peso (kg)	76,7±10,4	76,2±10,9	0,867
Altura (cm)	164,5± 6,7	167,5± 6,3	0,102
IMC	28,3± 3,4	27,1± 3,7	0,242
ASA I / II / III	12/ 13 / 1	13 / 13 / 0	1

IMC= índice de masa corporal. ASA I= sano, ASA II= enfermedad sistémica leve, ASA= III, enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. Se muestran los valores medios y la desviación típica en características numéricas. Análisis estadístico t de Student (edad, peso altura e IMC) y prueba exacta de Fisher (sexo y ASA).

En el conjunto de pacientes de ambos grupos, un 48,8% fue considerado ASA I, otro 50% ASA II y el 1,9% ASA III.

Constantes vitales y espirometría basales

En la visita preoperatoria de anestesiología, se registraron las constantes vitales y se llevó a cabo una espirometría (Tabla 11). Las variables frecuencia cardíaca (FC), presión arterial (PA), frecuencia respiratoria (FR) y volumen minuto (VM) no mostraron diferencias entre los grupos. Todas las pruebas fueron realizadas en reposo; en la espirometría se pedía a los pacientes que respiraran con normalidad, no se contabilizó el primer minuto de adaptación del paciente a la mascarilla.

Tabla 11. Constantes vitales Basales (dispensario de anestesiología)

Constantes	Control n =26	Fentanilo T n =26	p
Frecuencia Cardíaca (latidos/min)	77,2±10,5	73,7±12,1	0,273
Presión Arterial Sistólica (mm Hg)	130,7±16,2	130,6±14,9	0,979
Presión Arterial Diastólica (mm Hg)	78,0± 9,5	75,7±10,2	0,405
Presión Arterial Media (mm Hg)	93,2± 9,7	95,3±12,1	0,491
Frecuencia Respiratoria (resp/min)	15,3± 3,7	15,3± 3,7	1
Volumen Minuto (L)	8,2± 3,5	7,8± 2,7	0,565

Se muestran los valores medios y la desviación típica de las constantes vitales. Comparación estadística mediante la t de Student. L=litros, min=minutos, mmHg= milímetros de mercurio, resp= respiraciones.

Patología espinal motivo de la intervención, sintomatología y tipo de dolor

Tabla 12. Patología espinal motivo de la intervención

Diagnóstico	Control n =26	Fentanilo T n =26	p
Degeneración discal	7 (26,9%)	7 (26,9%)	0,259
Hernia discal	7 (26,9%)	4 (15,4%)	
Estenosis canal	8 (30,7%)	4 (15,4%)	
Espondilolistesis	3 (11,5%)	8 (30,7%)	
Fractura vertebral	1 (3,8%)	1 (3,8%)	
Síndrome postlaminectomía	0 (0,0%)	2 (7,7%)	

Se muestra el número total de pacientes y el porcentaje (%) respecto al total. Comparación estadística mediante la prueba exacta de Fisher.

La Tabla 12 muestra las lesiones espinales que motivaron las intervenciones quirúrgicas (artrodesis dorsal y/o lumbar).

Las lesiones más frecuentes han sido: degeneración discal, hernia discal, estenosis de canal y espondilolistesis. Ambos grupos fueron homogéneos ($p=0,259$).

En la evaluación preoperatoria, se interrogó a los pacientes respecto a los síntomas clínicos (Tabla 13), que fueron lumbociatalgia, ciatalgia y lumbalgia crónica, sin que hubieran diferencias significativas entre los grupos ($p=0,276$). El dolor preoperatorio fue predominantemente neuropático y en algunos casos mixto (nociceptivo somático / neuropático), y fue similar en ambos grupos ($p=0,465$). El dolor tuvo una duración variable entre 6 meses a dos años, en todos los casos fue de intensidad moderada-severa.

Tabla 13. Sintomatología y dolor crónico preoperatorio

Síntomas	Control n =26	Fentanilo T n =26	p
Lumbociatalgia	13 (50,0%)	16 (61,5%)	0,276
Ciatalgia	9 (34,6%)	4 (15,4%)	
Lumbalgia	4 (15,4%)	6 (23,1%)	
Dolor			0,465
Neuropático	23 (88,5%)	20 (76,9%)	
Nociceptivo/mixto	3 (11,5%)	6 (23,1%)	

Se muestra el número de pacientes y porcentaje sobre el total. Comparación mediante la prueba exacta de Fisher.

Analgesia previa a la cirugía

Todos los pacientes habían sido tratados de forma ambulatoria con analgésicos, por sus médicos de cabecera o especialistas. En el momento de la visita preoperatoria (Figura 31), 13 pacientes del grupo control y 16 en el fentanilo T, no tomaban analgésicos ($p=0,577$), mientras que 10 pacientes control y 6 fentanilo T recibían AINE ($p=0,368$). Tres pacientes en cada grupo tomaban analgésicos antitérmicos como paracetamol o metamizol ($p=1$); la gabapentina era utilizada por 1 paciente del grupo control y 3 del grupo fentanilo T ($p=0,610$). El diazepam (miorrelajante) había sido administrado a un paciente de los grupos control y fentanilo T ($p=1$). Tres pacientes del grupo control y 2 del grupo fentanilo T ($p=1$),

habían tomado anteriormente tramadol, sin embargo en el momento de la visita preoperatoria, habían interrumpido su uso hacía más de un mes, por lo que pudieron ser incluidos en el estudio.

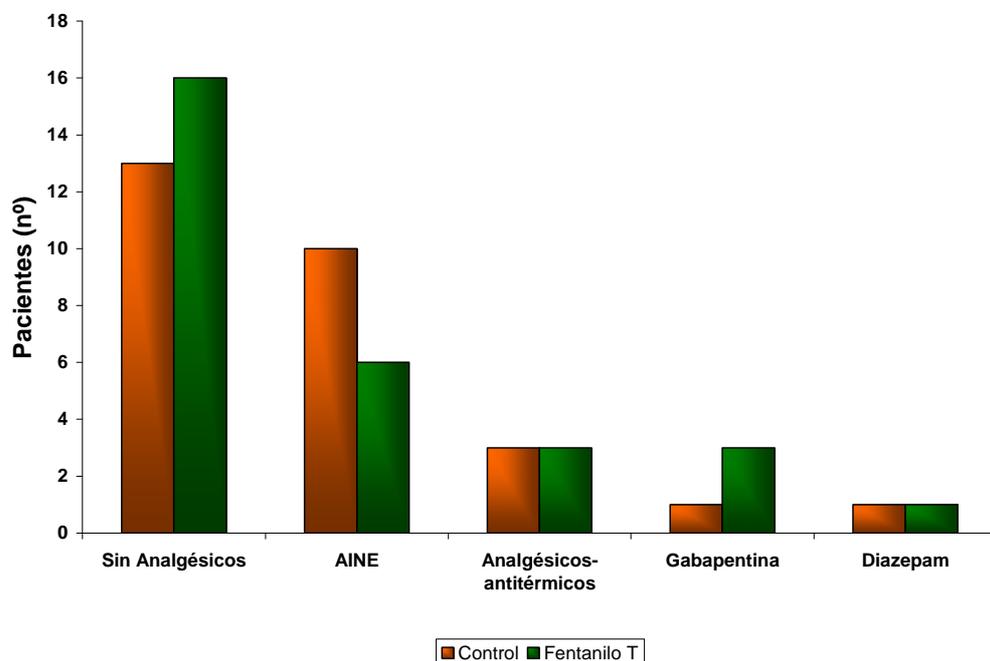


Figura 31. Tratamiento crónico con analgésicos y adyuvantes en la visita preoperatoria de anestesia. Número de pacientes de cada grupo que recibieron un determinado tipo de analgésico. Análisis estadístico: prueba exacta de Fisher, sin diferencias significativas entre grupos. AINE: analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos.

En el recuento de los tratamientos analgésicos previos a la cirugía, observamos que la mayoría de los pacientes no tomaba analgésicos (55,7%), el 26,9 % tomaba uno, el 11,5% tomaba dos y el 5,8% tomaba tres analgésicos. No existieron diferencias estadísticamente significativas, entre grupos, respecto a los tratamientos analgésicos recibidos.

Es importante mencionar que el tratamiento analgésico administrado era poco efectivo, puesto que en la visita preoperatoria de anestesia, los pacientes referían dolor en reposo y al deambular, siendo frecuentes comentarios tales como “*me he habituado a convivir con el dolor*”, o “*como el analgésico no cura, lo he suprimido*”. Ningún paciente, de los incluidos en el estudio, había sido visitado en una clínica del dolor ni había recibido tratamiento intervencionista.

Resumiendo, en nuestro estudio, la mayoría de pacientes llegaron al tratamiento quirúrgico con dolor mal controlado. La cirugía se realizó debido a una mala respuesta al tratamiento conservador, imposibilidad para la vida habitual (trabajo en la casa o problemas laborales) e incremento del dolor al deambular.

Reclutamiento

Se realizó durante la visita preoperatoria. Se evaluaron 77 pacientes, 52 de los cuales cumplieron los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio. Fueron excluidos el 32,4% de los pacientes valorados por los siguientes motivos: trastornos psiquiátricos (depresión 10 pacientes, esquizofrenia 2), patología hepática enólica (2), patología renal (1), consumo de fármacos que interfieren con el protocolo del estudio y/o drogadicción (7), y un pequeño número (3) no dieron su consentimiento para ser incluidos en el estudio.

El elevado número de pacientes que no cumplían los criterios de inclusión/exclusión alargó el periodo de reclutamiento y selección, pero no tuvo otras consecuencias ni constituyó un problema de sesgo.

4.2. Colocación del parche (0 h)

Los pacientes ingresaron en el hospital la tarde antes de la intervención. En la cena se administró un protector gástrico (ranitidina 300 mg, p.o.). El parche de fentanilo o placebo, se colocó 8 horas antes de la cirugía, estando el paciente en la unidad de hospitalización (UH), siguiendo la sistemática descrita en Métodos (3.4.2. colocación del parche de fentanilo transdérmico/placebo 0 h). Al mismo tiempo se administró metoclopramida 10 mg, por vía oral (solución de 10 mg/2 ml). El momento de la aplicación del parche, a las 0 h, marca el inicio del estudio.

4.3. Preoperatorio inmediato (PRE-OP)

Evaluación de las constantes vitales, espirometría y sedación se realizó a la llegada del paciente al quirófano (aproximadamente 8 horas después de la aplicación del parche). Esta valoración tenía como objetivo conocer si el fentanilo aplicado por vía transdérmica, producía alguna alteración en los parámetros respiratorios y el nivel de conciencia.

La comparación de los grupos de estudio en el PRE-OP (Tabla 14) no mostró diferencias estadísticamente significativas en la FC, PAM, SatO₂ %, o el VM. (Para simplificar en la exposición de los resultados, a partir de este momento en el texto describiremos únicamente los cambios en la PAM que refleja las presiones sistólica y diastólica). Sin embargo se observó un descenso significativo ($p=0,049$) de la FR en el grupo fentanilo T (12,9 respiraciones/min) con respecto al grupo control (14,9 respiraciones/min), pero que carecía de

relevancia clínica.

La evaluación de la sedación mediante la escala de Ramsay (Tabla 14 y Figura 42) mostró en el grupo control 1 (3,8%) paciente agitado, 25 (96,2%) pacientes conscientes-colaboradores y ninguno somnoliento o dormido. En el grupo fentanilo T se observó 1 (3,8%) paciente agitado, 20 (76,9%) pacientes conscientes-colaboradores y 5 (19,2%) pacientes somnolientos, sin haber ningún paciente dormido. Los resultados de la sedación en el PRE-OP fueron marginalmente significativos ($p=0,051$), mostrando que el grupo fentanilo T presentaba una mayor sedación. El índice de BIS en grupo control fue de 93,6 y en el grupo fentanilo T 96,3; aunque la diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,007$), estos valores no fueron clínicamente relevantes, puesto que en ambos casos el número de BIS indicó que los pacientes estaban despiertos.

En el periodo PRE-OP, el grupo fentanilo T presentó una menor FR, cierta somnolencia y un BIS mayor, sin alteraciones clínicas sustanciales.

Tabla 14. Constantes vitales en el preoperatorio inmediato (PRE-OP, 8 h)

Constantes	Control n =26	Fentanilo T n =26	p
FC (lat/min)	74,3±11,2	73,1±16,0	0,758
PAM (mm Hg)	102,6±13,0	98,1±12,9	0,187
Sat O ₂ (%)	97,4± 1,3	97,3± 1,8	0,862
FR (resp/min)	14,9± 3,4	12,9± 3,5	0,049
Volumen Minuto (L)	7,6± 1,8	8,1± 3,7	0,524
Ramsay (1/ 2/ 3/ 4/ 5/ 6)	1 / 25 / 0/ 0 / 0/ 0	1/ 20/ 5/ 0/ 0/ 0	0,051
BIS	93,6± 4,1	96,3± 2,2	0,007

FC= frecuencia cardíaca; PAM= presión arterial media; FR= frecuencia respiratoria. BIS=índice bispectral. SatO₂= saturación de oxígeno por pulsioximetría. Se muestran las medias y la desviación típica de las constantes. En el test de Ramsay (niveles 1-6) se muestra el número de pacientes que se encontraban en un determinado nivel de sedación (Anexo1). Análisis estadístico mediante la t de Student, excepto en el Ramsay (prueba exacta de Fisher).

La comparación de las constantes del **registro PRE-OP** (Tabla 14) **con respecto a las basales** (Tabla 11) en cada uno de los grupos, aportó los siguientes resultados:

La FC no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,230$ en control y

$p=0,863$ en grupo fentanilo T). La PAM en el grupo control fue significativamente mayor ($p=0,005$) en el momento PRE-OP (102,6 mmHg) con respecto al valor basal (93,2 mmHg), (Figura 33). En el grupo fentanilo T la PAM del PRE-OP (98,1 mmHg) fue similar ($p=0,33$) al registro basal (95,3 mmHg)

La FR del grupo control en el registro PRE-OP (14,9 resp/min) no se modificó de manera significativa ($p=0,591$) en relación al valor basal (15,3 resp/min). En cambio en el grupo fentanilo T, la FR en el PRE-OP (12,9 resp/min) se redujo significativamente ($p=0,004$), con respecto al periodo basal (15,3 resp/min). La variación del VM entre los tiempos PRE-OP y basal, en cada uno de los grupos, no mostró diferencias significativas, (grupo control 8,2 L basal y 7,6 L en PRE-OP, $p=0,410$; grupo fentanilo T 7,8 L en el registro basal y 8,1L en el PRE-OP, $p=0,454$), (Figura 41).

En el registro PRE-OP (respecto al basal) se observó un incremento de la PAM en el grupo control y una reducción significativa de la FR en grupo fentanilo T, sin modificación del VM ambos grupos.

4.4. Periodo intraoperatorio

4.4.1. Inducción de la anestesia general

En la inducción anestésica se administraron por vía intravenosa: 2 mg de midazolán, una dosis de cebado de cisatracurio (0,5 mg), un bolo de remifentanilo (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en 30 segundos) y propofol a la dosis necesaria para conseguir la pérdida del reflejo palpebral; con el paciente dormido se administró el relajante muscular (cisatracurio 0,1 mg/kg), para permitir la intubación endotraqueal (ver Método, 3.4.4. Periodo intraoperatorio).

Requerimientos de propofol

La dosis media de propofol requerida por el grupo control fue de $101,4 \pm 22$ mg en el grupo control y de $79,3 \pm 33,3$ mg en el grupo fentanilo T, resultando esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,008$). Al expresar la dosis media de propofol en mg/kg, se observó que los pacientes del grupo control precisaron una dosis significativamente ($p=0,002$) más elevada ($1,33 \pm 0,3$ mg/kg) que los del grupo de fentanilo T ($1,03 \pm 0,3$ mg/kg), (Figura 32). Mediana $1,3 \pm 0,3$ en grupo control y $0,93 \pm 0,3$ en fentanilo T.

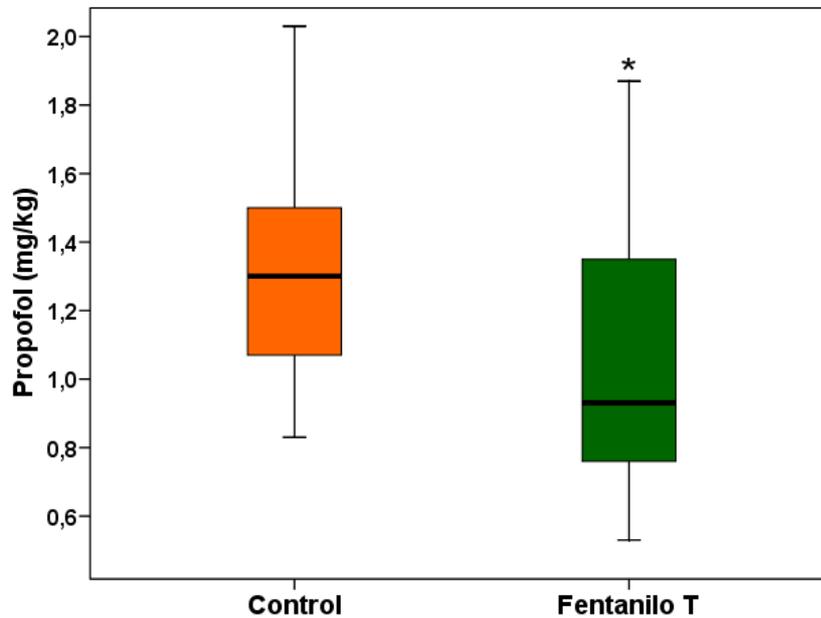


Figura 32. Dosis de propofol requeridas hasta la pérdida del reflejo palpebral. Se muestran las medianas, los cuartiles 25 y 75, las barras verticales indican $C_{75}+1,5*$ amplitud intercuartílica y $C_{25}-1,5*$ amplitud intercuartílica. La distribución es asimétrica en el grupo fentanilo T; no se observaron valores atípicos. El símbolo (*) indica $p < 0,05$ (t de Student).

Constantes Vitales y BIS

Una vez dormido el paciente, antes de la intubación orotraqueal, se registraron las constantes vitales (PRE-IOT) incluyendo FC, PAM, SatO_2 y el BIS (Tabla 15). Se repitió la toma de constantes 5 minutos después de la intubación (POST-IOT). Las variables FC, PAM, SatO_2 **registradas en el tiempo PRE-IOT** fueron similares en los dos grupos. El BIS disminuyó de forma significativa ($p=0,003$) en ambos grupos, siendo el descenso mayor en el grupo control (45,2) comparado con el fentanilo T (52,5). La comparación de los grupos, **en el tiempo POST-IOT**, no mostró diferencias significativas ($p > 0,05$) en las constantes FC, PAM, SatO_2 y BIS (Tabla 15).

En el periodo PRE-IOT el BIS fue significativamente más alto en el grupo fentanilo T (pacientes que habían requerido menor dosis de propofol) que en el control, existiendo una correlación negativa de -0,33 entre la dosis de propofol y el BIS. La evolución del BIS durante la inducción mostró un incremento post-intubación en el grupo control, mientras que permaneció estable en el grupo fentanilo T; sin embargo clínicamente el grado de hipnosis fue adecuado en ambos grupos.

Tabla 15. Constantes vitales en la inducción de la anestesia

Constantes	PRE-IOT			POST-IOT		
	Control n=26	FentaniloT n=26	p	Control n=26	FentaniloT n=26	p
FC (lat/min)	72,0±12,7	68,6±14,8	0,338	73,3±11,1	74,1±15,2	0,820
PAS (mm Hg)	109,8±19,6	103,7±19,4	0,265	118,1±21,5	118,2± 2,4	0,990
PAD (mm Hg)	63,2±13,5	61,6±12,3	0,647	71,2±15,6	72,4±17,9	0,794
PAM (mm Hg)	82,0±18,9	79,4±14,4	0,579	90,6±19,7	91,3±20,0	0,901
Sat O₂ (%)	99,2± 0,9	99,3± 1,2	0,604	99,2± 1,1	99,3± 0,9	0,776
BIS	45,2±11,3	52,5±14,8	0,050	55,2± 8,7	54,6±11,6	0,831

Se muestran las medias y la desviación típica de los grupos control y fentanilo T. La comparación estadística se realizó mediante la t de Student.

Al comparar los valores de BIS de ambos registros, el grupo control mostró mayor variabilidad (PRE-IOT 45,2 y POST- IOT 55,2) ($p=0,003$) que el grupo fentanilo T, cuyas diferencias no fueron significativas ($p=0,587$).

Los resultados indican que la mayor dosis de propofol requerida por los pacientes del grupo control, ocasionó un mayor descenso del BIS en el PRE-OIT. Después de la intubación se nivelaron los índices de BIS de ambos grupos.

Comparación de las constantes en los períodos basal y PRE-IOT (Tablas 11 y 15)

En relación a la FC no se observaron diferencias significativas en ninguno de los grupos (control $p=0,064$ y fentanilo T $p=0,166$).

En ambos grupos, la PAM descendió significativamente en el PRE-IOT con respecto al valor basal, debido al efecto de los anestésicos administrados en la inducción (Figura 33). Así, el grupo control mostró valores PRE-IOT 82 y basales de 93,2 ($p=0,012$) y el grupo fentanilo T de 79,4 en el PRE-IOT y 98,1 en el periodo basal ($p=0,001$).

No se han comparado la SatO₂, la FR y el VM ya que en ese momento se realizaba ventilación asistida manual con una FiO₂ 1 a todos los pacientes.

El tiempo de evaluación PRE-IOT se caracterizó por un descenso de la PAM y estabilidad de la FC en ambos grupos.

Comparación de las constantes en los períodos basal y POST-IOT

En la FC, no se observaron diferencias entre los grupos de estudio, control ($p=0,228$) y fentanilo T ($p=0,898$). Tampoco se observaron diferencias en la PAM (control, $p=0,535$) y (fentanilo T, $p=0,392$), (Tablas 11 y 15 y Figura 33).

En el tiempo de evaluación POST-IOT hubo estabilidad de la FC y la PAM.

Comparación del índice BIS del PRE-OP y en las distintas fases de la inducción

Comparando los valores de BIS (Tablas 14 y 15) entre los tiempos PRE-OP y el PRE-IOT, las diferencias fueron significativas en ambos grupos ($p=0,001$); en el grupo control los valores en el PRE-OP fueron 93,6 y en el PRE-IOT 45,2, mientras que en el grupo fentanilo T los valores fueron 96,3 y 52,5 para los periodos PRE-OP y PRE-IOT, respectivamente.

La comparación del BIS POST-IOT con el PRE-OP en cada grupo, indica que se mantiene la hipnosis después de la intubación (grupo control POST-IOT 55,2 y PRE-OP 93,6 con $p=0,001$), (grupo fentanilo T POST-IOT 54,6 y PRE-OP 96,3; $p=0,001$).

En la inducción, el BIS demostró niveles adecuados de hipnosis en ambos tiempos de evaluación y grupos de estudio.

4.4.2. Período de mantenimiento de la anestesia (fase quirúrgica)

La fase de mantenimiento o anestesia quirúrgica tuvo una duración variable determinada por las características del paciente, la técnica quirúrgica adecuada a cada tipo de lesión espinal y el número de fusiones vertebrales. El tiempo quirúrgico fue igual al tiempo de infusión de remifentanilo (Figura 37). Su duración media fue 168 ± 56 minutos en el grupo control y 159 ± 33 minutos en el fentanilo T ($p = 0,507$). El tiempo quirúrgico superó los 90 minutos en todos los pacientes y la mayoría alcanzaron los 120 minutos. La duración de la cirugía fue superior a los 150 minutos en 32 pacientes (13 del grupo control y 19 del grupo fentanilo T) y 14 cirugías alcanzaron los 180 minutos, (4 del grupo control y 10 del grupo fentanilo T). Se analizaron las constantes vitales hasta los 180 minutos. En los tiempos posteriores, la reducción del número de pacientes habría originado una escasa potencia estadística.

El número de fusiones vertebrales o espacios artrodesados fue similar en ambos

grupos ($p= 0,518$): en el grupo control se realizó artrodesis de un nivel (dos vértebras) en 21 pacientes, de dos niveles (tres vértebras) en 3 pacientes y de tres niveles (cuatro vértebras) en 2 pacientes. En el grupo fentanilo T se realizó artrodesis de un nivel en 21 pacientes, dos niveles en 4 pacientes y tres niveles en 1 paciente.

Registro intraoperatorio de las constantes vitales y del BIS

Las constantes vitales intraoperatorias se registraron al inicio de la cirugía y posteriormente, cada cinco minutos hasta finalizar la intervención. Para simplificar la representación gráfica de los resultados, se muestran los valores medios de los registros obtenidos cada 30 min. Antes de iniciar la cirugía se profundizó la anestesia para conseguir un plano anestésico adecuado para realizar la incisión quirúrgica (Figura 33, Cirugía), observando en ambos grupos un descenso significativo similar de la FC y de la PAM, que se mantuvo durante toda la intervención.

Comparación de los registros POST-IOT e inicio de la cirugía, y evolución de las constantes intraoperatorias

La FC descendió de forma significativa en ambos grupos al inicio de la cirugía ($p=0,001$). En grupo control la FC POST-IOT fue 73,3 lat/min y de 54,2 lat/min en cirugía; en el grupo fentanilo T la FC POST-IOT fue 74,1 lat/min y de 57,5 lat/min en cirugía. No hubo diferencias significativas entre grupos.

La PAM (Figura 33) se redujo en menor cuantía, aunque la disminución también fue estadísticamente significativa en ambos grupos ($p=0,004$). En el grupo control la PAM POST-IOT fue 90,6 mmHg y de 77,4 mmHg en el momento de iniciar la cirugía; en el grupo fentanilo T la PAM POST-IOT fue 91,3 mmHg y de 78,2 mmHg en cirugía.

En ambos grupos, la profundidad del plano anestésico fue adecuada para el inicio de la cirugía. En la Figura 33 se observa que la PAM y la FC se mantuvieron estables durante el acto quirúrgico. Los anestésicos (remifentanilo + propofol + N_2O) administrados durante la cirugía lograron mantener la PAM y la FC a niveles relativamente bajos con el fin de reducir el sangrado intraoperatorio. En ningún caso fue preciso complementar la anestesia con técnicas de hipotensión controlada (infusión de nitroglicerina o nitroprusiato).

El seguimiento de las constantes cardiovasculares tuvo especial importancia en el estudio, ya que la dosificación de remifentanilo se basó en las variaciones de la PAM y la FC originadas por estímulos quirúrgicos de diferente intensidad (ver Método).

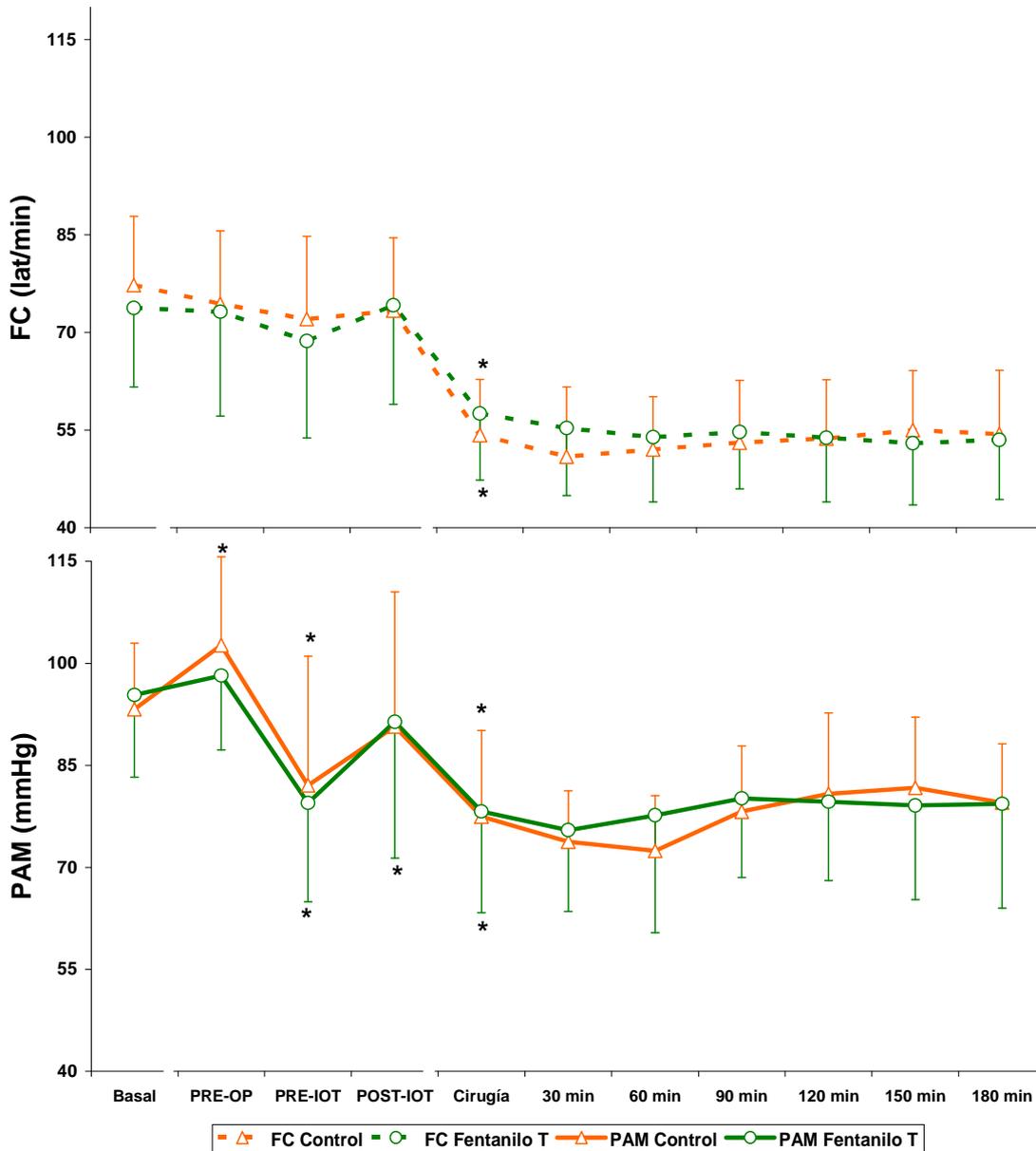


Figura 33. Evolución de la Presión Arterial Media (PAM) y la Frecuencia Cardíaca (FC) en el quirófano. Se muestran los valores medios y la desviación típica (líneas verticales) en los distintos tiempos de evaluación. No existen diferencias significativas entre ambos grupos en ningún registro. El símbolo (*) indica diferencias significativas ($p < 0,05$) respecto al valor de la evaluación anterior. Evaluación estadística mediante t de Student.

Durante la cirugía, también se registró la presión venosa central (PVC), utilizando un catéter introducido por la vena basílica. La posición del catéter se comprobó en el quirófano, mediante la curva del monitor de presión venosa y en URPA por radiografía simple de tórax. En la Figura 34 se muestran los registros de cada

hora hasta los 180 min, en los dos grupos de estudio. Los valores de PVC se hallaban en el límite superior de la normalidad (alrededor de los 15 cm H₂O), debido a que los pacientes estaban en decúbito prono, apoyados en soportes sub-claviculares y pélvicos, posición que dejaba libre la parrilla costal y el abdomen, permitiendo la respiración y descomprimiendo el abdomen. En caso de mala colocación, la presión venosa se hubiera incrementado, ocasionando sangrado por las venas del campo quirúrgico. Los valores de PVC fueron similares en los dos grupos del estudio, observando una cierta divergencia en el registro de los 180 minutos, sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas ($p=0,265$). Hay que tener en cuenta el reducido número de pacientes cuya cirugía tuvo una duración de 180 min (4 del grupo control y 10 del grupo fentanilo T).

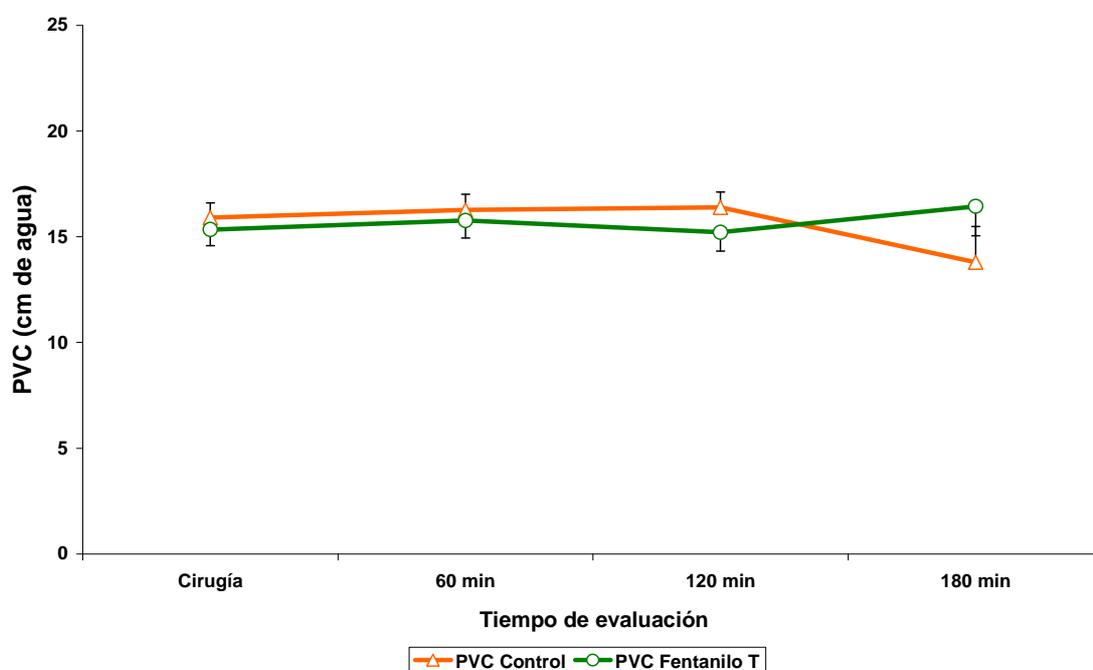


Figura 34. Presión Venosa Central (PVC) en el intraoperatorio. Se muestran los valores medios y la desviación típica (barras verticales). A los 180 minutos el número de pacientes fue de 4 en el grupo Control y 10 en el grupo Fentanilo T. No existen diferencias significativas entre ambos grupos. Análisis estadístico mediante la t de Student.

Durante la cirugía, el índice de BIS se mantuvo entre 40-60, asegurando la hipnosis. El BIS se comportó de forma similar en los dos grupos, excepto a los 90 min, en que puntualmente se observó un valor más bajo en el grupo control ($p=0,033$), sin que el hallazgo fuera clínicamente relevante. Los valores de BIS fueron algo mayores a los 150 y 180 minutos debido a la reducción deliberada de la hipnosis al finalizar la cirugía.

Requerimientos intraoperatorios de remifentanilo

Durante el mantenimiento de la anestesia quirúrgica, utilizamos una infusión de propofol a dosis fija (2 mg/kg/h), N₂O:O₂ al 60:40% y remifentanilo a las dosis necesarias para mantener la PAM y FC en los límites pre-establecidos (ver Métodos). El registro de las dosis de remifentanilo permitió calcular los requerimientos intraoperatorios del analgésico. Las dosis totales medias de remifentanilo fueron 2,4±1,1 mg y 2,2±1,4 mg en los grupos control y fentanilo T respectivamente (p=0,385). Teniendo en cuenta el peso y tiempo resultaron unas medias de 0,191±0,07 µg/kg/min y 0,168±0,09 µg/kg/min (p=0,096). Hubo una reducción del 12% en el grupo fentanilo T.

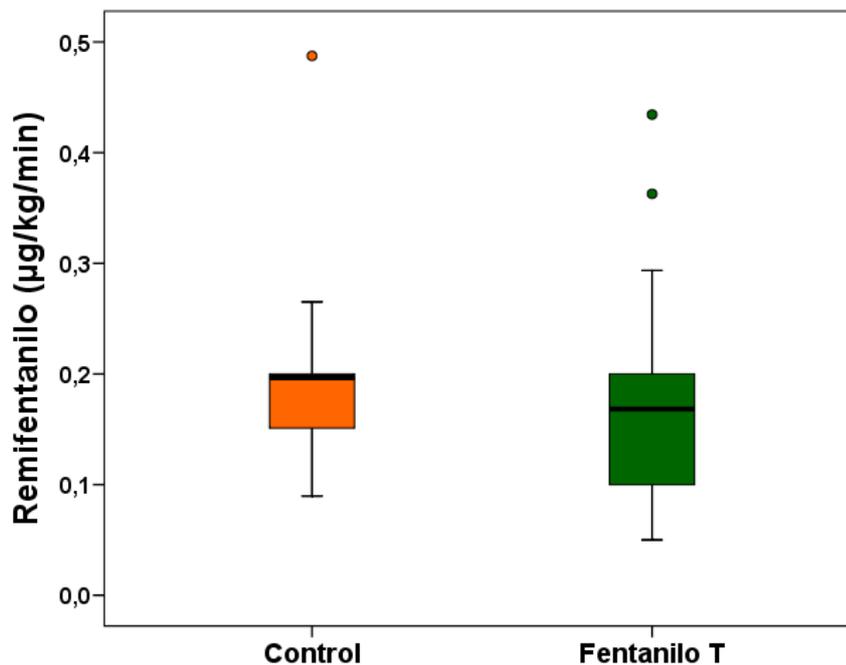


Figura 35. Requerimientos intraoperatorios de remifentanilo. Se muestran las medianas, los cuartiles 25 y 75, las barras verticales indican $C_{75}+1,5*$ amplitud intercuartílica y $C_{25}-1,5*$ amplitud intercuartílica. Los círculos superiores indican valores atípicos y extremos. Las medianas, por no estar centradas, indican una distribución asimétrica de los valores. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Análisis estadístico utilizando la t de Student.

La Figura 35 muestra las medianas de las dosis de remifentanilo (en µg/kg/min) que fueron 0,196±0,07 en el grupo control y 0,168±0,09 en el fentanilo T. En el grupo control observamos una menor diferencia intercuartílica 0,051 (Q 75 - Q 25 = 0,201- 0,150) y la mediana está muy próxima al cuartil 75. En el grupo fentanilo T hay mayor dispersión de los valores, siendo la diferencia intercuartílica de 0,101 (Q 75 - Q 25 = 0,200-0,099).

En la Figura 36 se muestra la evolución minuto a minuto de las dosis de remifentanilo utilizadas durante la cirugía. Podemos observar que las dosis fueron similares en los dos grupos en los tiempos de evaluación iniciales y a partir de los 75 minutos hasta los 180 minutos hubo una reducción en la dosificación de remifentanilo en el grupo fentanilo T, sin embargo no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0,175$).

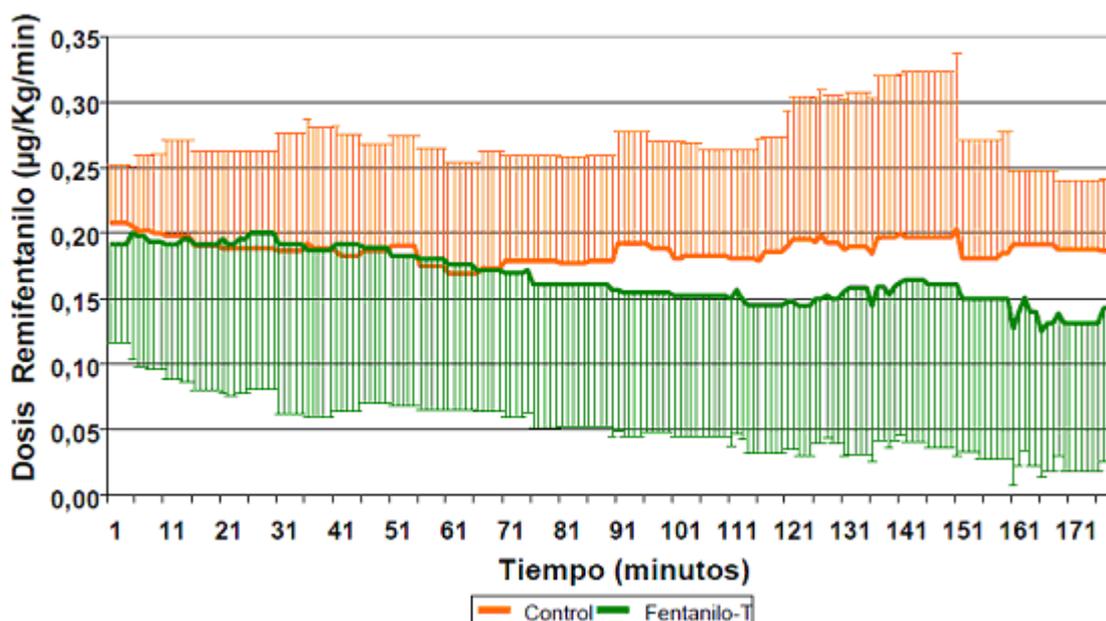


Figura 36. Evolución de los requerimientos intraoperatorios de remifentanilo. Se muestran los valores medios de remifentanilo en cada minuto y su desviación típica. El tiempo muestra los minutos transcurridos después del inicio de la cirugía. No existen diferencias significativas entre grupos. Análisis estadístico t de Student.

En la Figura 37 se representa gráficamente la duración de las infusiones de remifentanilo, comprende desde el inicio de la cirugía hasta que en la fase de despertar el paciente era colocado en su cama.

El tiempo medio de infusión de remifentanilo, en el grupo control fue de 168 ± 56 minutos y en el grupo fentanilo T de 159 ± 33 minutos, sin diferencias significativas entre ambos ($p=0,507$). En el grupo control la mayor duración registrada de infusión fue de 330 minutos mientras que en el grupo fentanilo T fue de 240 minutos que no se muestran en la Figura 36 (limitada a 180 minutos).

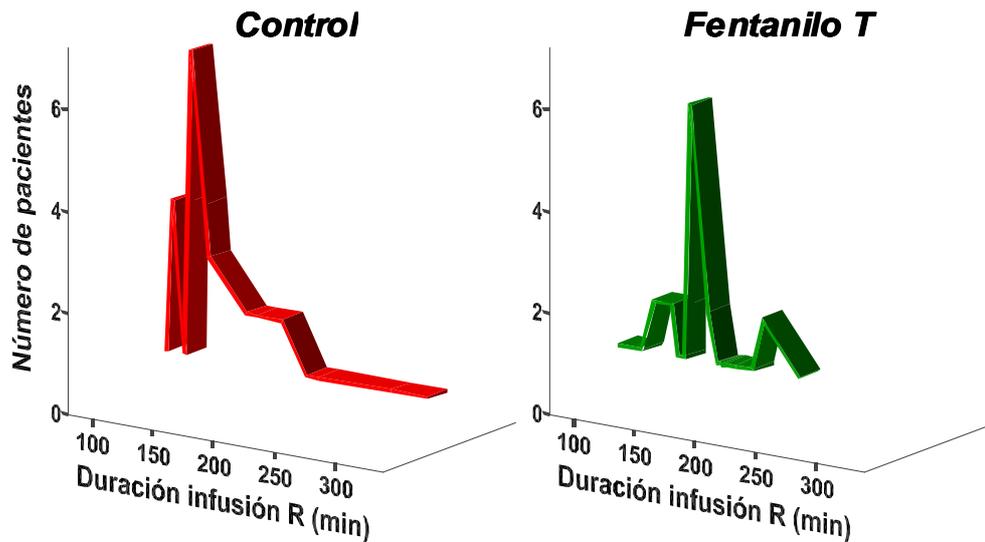


Figura 37. Duración de la infusión de remifentanilo. En abcisas se muestra los minutos de infusión de remifentanilo y en ordenadas el número pacientes que recibieron una infusión de la misma duración.

4.4.3. Efectos indeseables intraoperatorios: requerimientos de sustancias vasoactivas y otros fármacos

Durante el periodo intraoperatorio (Tabla 16), el efecto indeseable más frecuente fue la hipotensión arterial que se trató reduciendo la dosis de remifentanilo, administrando coloides, y si persistía administrando efedrina. En el grupo control fue necesaria efedrina en 10 (38,5%) pacientes y en el grupo fentanilo T en 8 (30,7%) pacientes ($p=0,331$); en el grupo control los pacientes que precisaron efedrina recibieron una dosis media de 7,2 mg y los del grupo fentanilo T 9,4 mg, siendo superior la dosis/paciente en el grupo fentanilo T.

Fue preciso administrar atropina, por bradicardia, en tres casos del grupo control (0,8 mg de media) y en un caso del grupo fentanilo T (1,4 mg), sin existir diferencias estadísticas ($p=0,360$). Como se observa en la Tabla 16, en dos pacientes del grupo control y en uno del fentanilo T fue preciso asociar atropina y efedrina.

Un paciente del grupo fentanilo T presentó hipertensión arterial, que remitió tras la administración de un bolo i.v. de urapidilo (25 mg). También, un paciente del grupo fentanilo T presentó taquicardia que remitió tras la administración i.v. de 5 mg de labetalol.

En conjunto, 11 (42,3%) pacientes del grupo control y 10 (38,5%) del grupo fentanilo T requirieron la administración de algún fármaco vasoactivo durante la intervención (Tabla 16); las diferencias entre grupos no fueron estadísticamente

significativas ($p=0,795$). El 57,7% de los pacientes del grupo control y el 61,5% del grupo fentanilo T, no necesitaron fármacos con actividad vasoactiva.

Tabla 16. Fármacos vasoactivos intraoperatorios

Fármacos vasoactivos	Control	Fentanilo T	p
Ningún fármaco	15 (57,7%)	16 (61,5%)	0,795
Atropina	1 (3,8%)	0 (0,0%)	
Efedrina	8 (30,8%)	7 (26,9%)	
Efedrina+atropina	2 (7,7%)	1 (3,8%)	
Labetalol	0 (0,0%)	1 (3,8%)	
Urapidilo	0 (0,0%)	1 (3,8%)	

Se muestra el número y (porcentaje) de pacientes que recibieron un determinado tratamiento, sobre el total de pacientes de cada grupo. Prueba exacta de Fisher.

Por indicación del cirujano, 2 pacientes del grupo control y 3 del grupo fentanilo T recibieron dexametasona intravenosa, a dosis de 4-8 mg.

4.4.4. Reversión-extubación. Tiempo de despertar

Siguiendo la pauta descrita en Método, aproximadamente 60 minutos antes de finalizar la cirugía, se inició el tratamiento analgésico con ketorolaco (30 mg) intravenoso lento y profilaxis antiemética con ondansetrón (4 mg). Al iniciar la sutura de la fascia se suprimió el relajante muscular (cis-atracurio) y al finalizar la sutura de la herida quirúrgica se interrumpió la administración del propofol y el N₂O. La infusión de remifentanilo se mantuvo hasta que se trasladó al paciente a su cama y fue colocado en decúbito supino, momento en que finalizó la infusión. Se procedió a la extubación una vez que los pacientes eran capaces de respirar espontáneamente y tenían fuerza para apretar la mano. Un paciente del grupo fentanilo T requirió reversión de la relajación muscular (neostigmina y atropina intravenosa), en ningún caso fue necesaria la administración de naloxona. Todos los pacientes fueron extubados en quirófano.

Se consideró “tiempo de despertar” al comprendido desde el cierre de la infusión de remifentanilo hasta que el paciente fue capaz de responder a órdenes verbales simples, después de ser extubado. El tiempo medio de despertar en el grupo control fue de $4,8 \pm 3,7$ minutos (rango 2-7) y en el grupo fentanilo T de $6,1 \pm 6,0$ minutos (rango 1-8), sin que las diferencias fueran estadísticamente

significativas entre los grupos ($p=0,370$, t de Student). En la Figura 38 se muestran las medianas que fueron de 4 y 5 minutos en grupo control y fentanilo T respectivamente (cuartiles 25-75: 1,7-7 min en grupo control y 1-8,2 min en Fentanilo T).

En ambos grupos la mayoría de los pacientes despertaron entre los 4 y 5 min, aunque se observó algún caso de despertar lento.

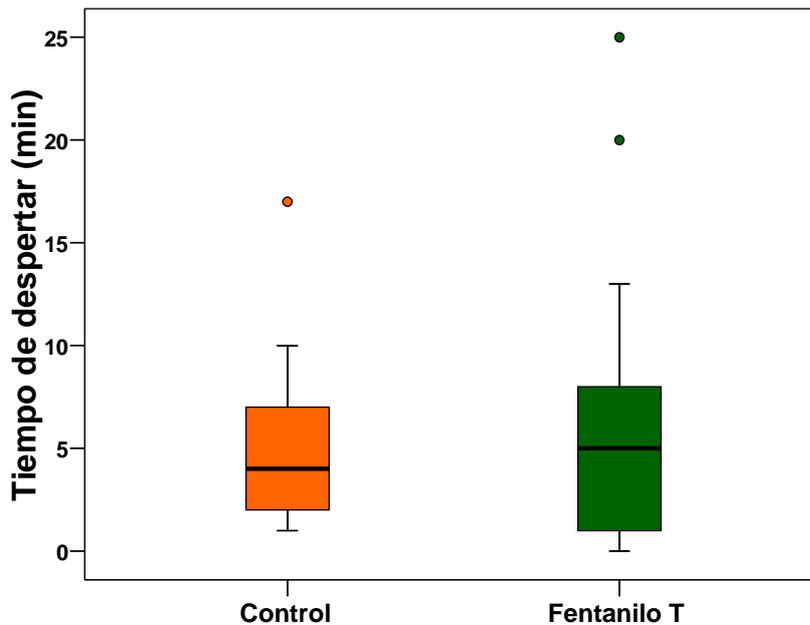


Figura 38. Tiempo de despertar. Se muestran las medianas, los cuartiles 25 y 75, las barras verticales indican $C_{75}+1,5*$ amplitud intercuartílica y $C_{25}-1,5*$ amplitud intercuartílica. Los círculos en la parte superior indican valores atípicos y extremos. Sin diferencias significativas entre grupos (t de Student).

4.5. Postoperatorio inmediato (URPA)

En el postoperatorio inmediato hemos diferenciado tres periodos: ingreso-primera hora, seguimiento en la URPA y alta. La duración media aproximada del tiempo de estancia en la URPA fue de 19 horas, contabilizadas desde el momento de ingreso hasta el alta a la Unidad de Hospitalización (UH). Por tratarse de un ensayo clínico y por seguridad de los pacientes, estos pernoctaron en la URPA la primera noche del postoperatorio.

4.5.1. Ingreso-primera hora en URPA (\approx 13h) : Constantes vitales, sedación e intensidad de dolor

El ingreso en URPA se produjo aproximadamente después de 13 horas de la

colocación del parche (Figura 28 de Método). Al ingreso todos los pacientes recibieron O₂ mediante gafas nasales (4 litros/min) y fueron monitorizados según el protocolo de la unidad. La PCA con ketoloraco se conectó al catéter venoso, recordando a cada paciente que se podían auto-administrar bolos de analgésico siempre que tuvieran dolor; además se recordó que si era insuficiente la analgesia de la PCA podían solicitar analgésicos adicionales a la enfermera. Los pacientes estaban informados de que se les administraría opioides, pero desconocían el contenido de la PCA y de los rescates analgésicos.

Al ingreso en la URPA se registraron las constantes vitales, la intensidad del dolor, el nivel de sedación y los posibles efectos adversos.

Comparación entre grupos de los registros de ingreso-primera hora

Al ingreso en la URPA, las constantes vitales hemodinámicas fueron similares en ambos grupos (Tabla 17 y Figura 40).

Las constantes respiratorias (Figura 41) mostraron una reducción significativa de la FR ($p=0,011$) en el grupo fentanilo T (12 resp/min) respecto al grupo control (15 resp/min). El VM no mostró diferencias significativas ($p=0,095$) entre grupos (fentanilo T 8,4 litros y control 10,7 litros). En ambos grupos la respiración era regular con una FR, VM y SatO₂ en el rango de la normalidad.

La sedación fue evaluada mediante la escala de Ramsay (Tabla 17). Observamos en el grupo control, 5 (19,21%) pacientes agitados, 11 (42,3%) conscientes / colaboradores, 10 (38,5%) somnolientos y ninguno de ellos estaba dormido.

En el grupo fentanilo T había 4 (15,4%) pacientes agitados, 7 (26,9%) conscientes / colaboradores, 10 (38,5%) que estaban somnolientos y 5 (19,2%) dormidos que despertaban frente a pequeños estímulos. Las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas ($p=0,127$).

Ambos grupos presentaron estabilidad hemodinámica. El grupo fentanilo T mostró menor FR, que no fue clínicamente relevante.

Tabla 17. Constantes vitales y sedación en URPA-UH

Constantes	13 h (Ing.URPA)			16h-URPA		
	C n=26	FT n=26	p	C n=26	FT n=26	p
FC (lat/min)	76,4±16,1	76,3±14,3	0,993	73,8±12,7	74,7±12,7	0,745
PAM (mm/Hg)	99,2±19,3	103,1±14,7	0,415	96,1±16,1	85,7±12,5	0,012
Sat O ₂ (%)	98,6± 1,2	98,3± 2,0	0,567	98,7± 1,8	98,8± 1,2	0,863
FR (resp/min)	15,1± 4,4	11,9± 4,4	0,011	14,7± 4,4	10,4± 3,0	0,001
VM (L)	10,7± 5,3	8,4± 4,3	0,095	7,8± 2,6	6,5± 2,3	0,072
Ramsay	5/11/10/0/0	4/7/10/5/0	0,127	0/23/2/1/0	0/17/2/7/0	0,072

Constantes	24 h-URPA			32 h-URPA		
	C n=26	FT n=26	p	C n=26	FT n=26	p
FC (lat/min)	73,5± 8,1	76,9±16,1	0,401	76,9± 7,6	82,0±14,5	0,122
PAM (mm/Hg)	91,1±12,0	81,5±13,2	0,008	88,7±12,5	79,5±11,3	0,008
Sat O ₂ (%)	98,1± 1,4	98,0± 1,8	0,937	97,8± 1,2	97,9± 1,6	1,000
FR (resp/min)	15,0± 3,2	10,8± 2,9	0,001	14,8± 2,7	12,1± 3,1	0,002
VM (L)	7,3± 2,7	6,6± 2,6	0,339	8,5± 2,8	9,0± 4,0	0,609
Ramsay	0/17/3/6/0	1/16/4/5/0	1	1/24/1/0/0	1/19/6/0/0	0,990

Constantes	32 h (Ing. UH)			44 h - UH		
	C n=26	FT n=26	p	C n=26	FT n=26	p
FC (lat/min)	82,1± 7,3	80,8±12,0	0,639	84,9± 9,4	87,0±13,8	0,530
PAM (mm/Hg)	88,7±13,8	79,9±10,9	0,014	85,1±12,8	83,5±10,8	0,626
Sat O ₂ (%)	96,3± 2,0	95,7± 2,0	0,091	96,3± 2,0	95,6± 2,0	0,154
FR (resp/min)	17,3± 3,3	17,8± 4,4	0,625	18,8± 4,2	17,7± 4,6	0,371
VM (L)	11,3± 3,1	8,4± 4,2	0,009	11,4± 4,8	8,8± 4,2	0,050
Ramsay	0/26/0/0/0	1/18/7/0/0	0,004	0/26/0/0/0	0/20/5/0/1	0,023

Constantes	56 h - UH			68 h - UH		
	C n=26	FT n=25	p	C n=26	FT n=25	p
FC (lat/min)	82,8± 9,4	83,3± 9,8	0,830	84,3± 8,1	84,1±11,3	0,933
PAM (mmHg)	88,5±10,8	82,3±12,9	0,068	92,0±11,6	84,8±10,2	0,022
Sat O ₂ (%)	96,3± 1,0	96,0± 2,0	0,540	96,5± 1,0	96,3± 1,0	0,567
FR (resp/min)	17,6± 3,5	16,6± 3,6	0,323	18,9± 3,6	16,3± 3,8	0,018
VM (L)	9,9± 4,0	10,2± 4,8	0,756	9,8± 3,2	9,1± 3,2	0,458
Ramsay	0/26/0/0/0	0/22/3/0/0	0,110	1/25/0/0/0	0/21/4/0/0	0,028

Se muestran los valores medios ± desviación típica. Los tiempos de evaluación corresponden a las horas transcurridas desde la aplicación del parche. Análisis estadístico mediante la t de Student (constantes) y la prueba exacta de Fisher (Ramsay). Número de pacientes evaluado (n). Grupos control (C) y fentanilo T (FT).

Comparación de las constantes al ingreso en URPA y las basales (Figuras 40 y 41)

Al ingreso en URPA, en el grupo control se observó un incremento del VM que no fue significativo (10,7 litros respecto al basal de 8,2 litros; $p=0,62$). No se hallaron diferencias en el resto de las constantes. En el grupo fentanilo T, la FC se mostró estable, aunque observamos un incremento significativo ($p=0,025$) de la PAM al ingreso en URPA (103,1 mm Hg) en comparación con el basal (95,3 mm Hg). La FR se redujo de forma significativa ($p=0,001$) al ingreso en URPA (11,9 resp/min) con respecto al valor basal (15,3 resp/min), mientras que el VM fue similar en ambas evaluaciones (basal 7,8 y al ingreso 8,4; $p=0,062$).

La comparación de los valores basales y al ingreso en URPA mostró incremento de la PAM y reducción de la FR en el grupo fentanilo T. En el grupo control se incrementó el VM.

La intensidad de dolor en URPA (Tabla 18) fue evaluada mediante EVA (0-10) en condiciones de reposo y movimiento, y una escala categórica numérica (ECN) en reposo. Se evaluó el alivio del dolor utilizando una escala categórica (ECAD) (apéndice 3.8.2 de Método). Al **ingreso en URPA**, el EVA en reposo fue superior en el grupo control (5,7) que en el grupo fentanilo T (4,5), sin que fueran las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,083$). El EVA en movimiento mostró una puntuación más elevada en el grupo control (6,6) que en el fentanilo T (4,7), fue estadísticamente significativa ($p=0,008$). Hemos valorado si existían diferencias al realizar el EVA en reposo y movimiento en un mismo grupo. No existieron diferencias en el grupo fentanilo T ($p=0,181$), mientras que en el grupo control si existieron ($p=0,001$). La escala categórica numérica del dolor, realizada en reposo, mostró en el grupo control que el dolor estuvo presente en todos los pacientes, con carácter leve en 2 (7,7%) pacientes, moderado en 2 (7,7%), intenso en 12 (46,2%) y muy intenso en 10 (38,5%) pacientes. En el grupo fentanilo T 2 (7,7%) pacientes no presentaron dolor, 1 (3,8%) paciente tuvo dolor leve, 9 (34,6%) pacientes dolor moderado, 13 (50%) dolor intenso y 1 (3,8%) dolor muy intenso. La media de dolor al ingreso en URPA (Figura 47, ECN) fue de $3,1\pm 0,8$ en el grupo control y de $2,4\pm 0,9$ en el fentanilo T, diferencias estadísticamente significativas ($p=0,002$). Los pacientes tratados con fentanilo T presentaron una menor intensidad de dolor al ingreso en URPA.

Tabla 18. Intensidad y alivio del dolor en URPA-UH

Dolor	13 h (Ing.URPA)			16h-URPA		
	C n=26	FT n=26	p	C n=26	FT n=26	p
EVA R	5,7±2,4	4,5±2,5	0,083	4,2±1,8	2,5±1,6	0,001
EVA M	6,6±2,2	4,7±2,6	0,008	5,1±1,9	3,2±1,7	0,001
ECN	0/2/2/12/10	2/1/9/13/1	0,002	0/4/12/7/3	2/7/13/4/0	0,178
ECAD	-	-	-	3/10/9/4	1/7/12/6	0,540

Dolor	24 h-URPA			32 h-URPA		
	C n=26	FT n=26	p	C n=26	FT n=26	p
EVA R	2,4±1,3	1,1±1,1	0,001	3,1±1,8	1,6±1,1	0,001
EVA M	4,6±2,2	2,4±1,7	0,001	3,8±2,0	2,4±1,4	0,006
ECN	1/8/11/5/1	8/10/6/2/0	0,040	0/4/19/1/2	6/13/7/0/0	0,001
ECAD	1/9/15/1	1/5/13/7	0,090	2/11/13/0	1/4/15/6	0,010

Dolor	32 h (Ingreso UH)			44 h - UH		
	C n=26	FT n=26	p	C n=26	FT n=26	p
EVA R	3,4±1,7	2,1±1,5	0,007	3,2±1,3	2,0±1,5	0,004
EVA M	5,0±2,0	4,5±2,7	0,455	5,6±1,9	4,5±2,4	0,100
ECN	0/2/22/2/0	5/9/10/1/1	0,001	0/5/18/3/0	5/12/6/3/0	0,002
ECAD	1/15/10/0	2/4/14/6	0,001	0/15/10/1	0/9/10/7	0,044

Dolor	56 h - UH			68 h - UH		
	C n=26	FT n=25	p	C n=26	FT n=25	p
EVA R	2,4±1,5	2,2±2,0	0,670	2,7±1,6	2,2±1,8	0,373
EVA M	4,3±2,2	4,2±1,9	0,854	4,6±2,0	4,4±2,1	0,759
ECN	2/9/14/1/0	3/10/11/1/0	0,884	0/11/15/0/0	4/8/10/3/0	0,033
ECAD	1/15/10/0	1/3/15/6	0,001	0/15/11/0	0/7/12/6	0,009

EVA= escala visual analógica (0-10,) en reposo (R) y movimiento (M). ECN= escala categórica numérica (0-4) y ECAD= escala categórica de alivio del dolor (0-3), (ver Anexos). En EVA se muestran los valores medios y las desviaciones típicas (t de Student). En las escalas categóricas ECN y ECAD se indica el número de pacientes con un determinado nivel de dolor y el grado de alivio del dolor respectivamente (prueba exacta de Fisher).

La escala *Categórica de Alivio del Dolor*, refleja la disminución o alivio del dolor respecto a la evaluación anterior, por este motivo, la primera comparación se realizó a partir del segundo registro de constantes en la URPA, a las 16 h desde la colocación del parche.

Al ingreso en URPA, el dolor no estuvo controlado en ninguno de los grupos. Si bien EVA R fue similar en ambos grupos, EVA M y la ECN mostraron una mayor intensidad del dolor en el grupo control.

4.5.2. Ingreso-primera hora en URPA: Requerimientos analgésicos

Con el fin de reducir la intensidad de dolor en el momento de despertar, todos los pacientes recibieron 30 mg de ketorolaco, una hora antes de finalizar la cirugía (analgesia de transición). Los pacientes podían administrarse además ketorolaco mediante la PCA endovenosa desde el ingreso en URPA.

A los pacientes que solicitaron analgesia de rescate y tenían una intensidad de dolor, EVA R \geq 4, se les aplicó la pauta de rescate descrita en Método (apartado 3.4.5) que consistía en administrar de 100 mg de tramadol i.v. y re-evaluación a los 15 minutos; si la intensidad del dolor permanecía \geq 4, se administraba una segunda dosis de tramadol de 100 mg, que correspondería a la dosis máxima de tramadol en la primera hora. Si persistía el dolor (EVA \geq 4) se administraban bolos de 2 mg de morfina hasta conseguir analgesia efectiva.

Al ingreso en URPA, 15 (57,7%) pacientes del grupo fentanilo T no precisaron rescate analgésico durante la primera hora, mientras que fue necesario rescate en todos los pacientes del control (Tabla 19 y Figura 39). Así, en el grupo control todos los pacientes precisaron tramadol, 14 (53,8%) requirieron 100 mg y 12 (46,2%) precisaron 200 mg; además 11 (42,0 %) pacientes que habían recibido 200 mg de tramadol requirieron morfina.

Tabla 19. Descripción de los tratamientos analgésicos durante la 1ª hora en URPA

Analgésicos	Control n=26	Fentanilo T n=26	p
Ketorolaco PCA	26 (100%)	26 (100%)	-
Sin rescate	0 (0,0%)	15 (57,7%)	0,001
Tramadol 100 mg	14 (53,8%)	10 (38,4%)	
Tramadol 200 mg	12 (46,2%)	1 (3,8%)	
Morfina	11 (42,0%)	1 (3,8%)	0,006

Se muestra el número de pacientes (n) y el porcentaje (%) que recibieron rescate analgésico, además de la PCA endovenosa. Análisis estadístico, Ji-cuadrado.

En el grupo fentanilo T, 15 (57,7%) pacientes no precisaron rescate, 10 (38,4%) precisaron 100 mg de tramadol y 1 (3,8%) recibió 200 mg de tramadol que además requirió la administración de morfina (4 mg). Las diferencias entre grupos fueron significativas en los requerimientos de tramadol ($p=0,001$) y de morfina ($p=0,006$). El rango de morfina administrada fue de 2-10 mg en el grupo control.

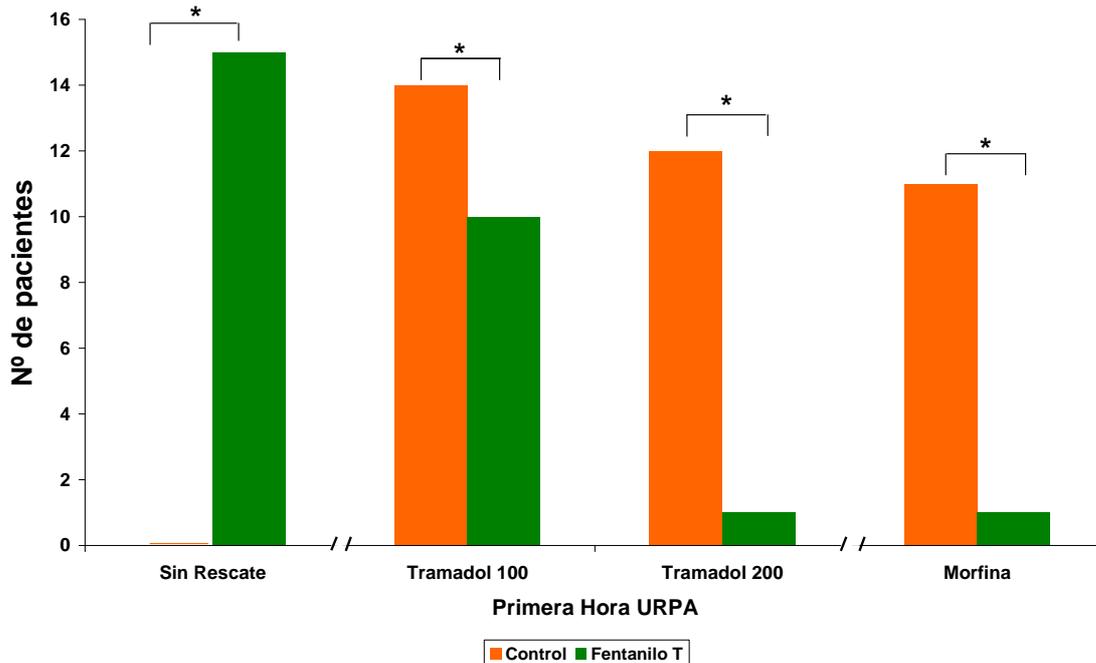


Figura 39. Analgesia de “rescate” en la primera hora de ingreso en la URPA: El símbolo (*) indica diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Método estadístico Ji al cuadrado.

Resultando unos rescates medios, en equivalentes de morfina, de $16,3\pm 6,3$ mg en el grupo control y $4,3\pm 5,2$ mg en el fentanilo T, que han sido significativamente diferentes ($p=0,001$).

4.5.3. Seguimiento en URPA

Constantes vitales y espirometría

Durante el ingreso en URPA, el personal de enfermería hizo los registros habituales de la unidad que consistió en el control de constantes cada 15 minutos y la observación continua de los monitores. En el estudio, se registraron las constantes cardio-respiratorias y de dolor a las 16, 24 y 32 h desde la colocación del parche; la evaluación de las 32 h coincidió aproximadamente con las 8:00 h de la mañana del segundo día del postoperatorio (ver Método, Figura 28).

Comparación de las constantes entre grupos en URPA

En los parámetros cardiovasculares (Tabla 17 y Figura 40), la FC fue estable en ambos grupos en todos los registros de URPA, manteniéndose entre 73 y 82 latidos minuto. En todos los registros, la PAM fue significativamente inferior en el grupo fentanilo T con respecto al grupo control. A las 16 h, la PAM fue 85,7 mmHg en el grupo fentanilo T y 96,1 mmHg en el control ($p=0,012$). A las 24 h, la PAM fue 81,5 en el fentanilo T y 91,1 en el control ($p=0,008$). Y a las 32 h, fue 79,5 en el grupo fentanilo T y 88,7 en el control ($p=0,008$).

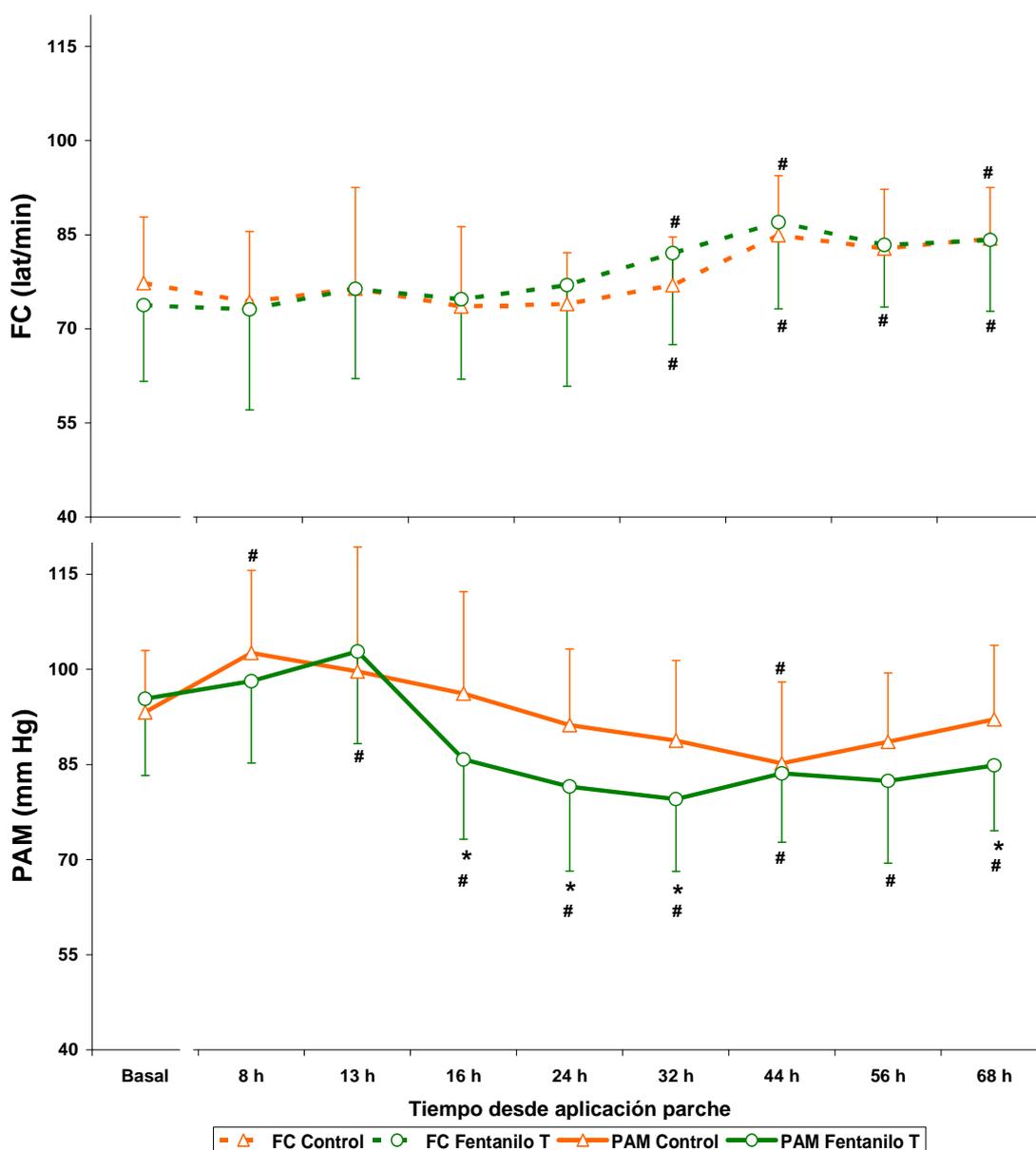


Figura 40. Evolución de los parámetros hemodinámicos en URPA y UH. Las líneas horizontales muestran los valores medios y las líneas verticales la desviación típica de la frecuencia cardíaca (FC) y de la presión arterial media (PAM). El símbolo (*) indica diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, y el símbolo (#) indica en cada grupo diferencias significativas respecto al valor basal. Análisis estadístico mediante la t de Student.

En los parámetros respiratorios (Tabla 17 y Figura 41), la FR fue inferior en el grupo fentanilo T con respecto al control, en todos los tiempos de evaluación en URPA.

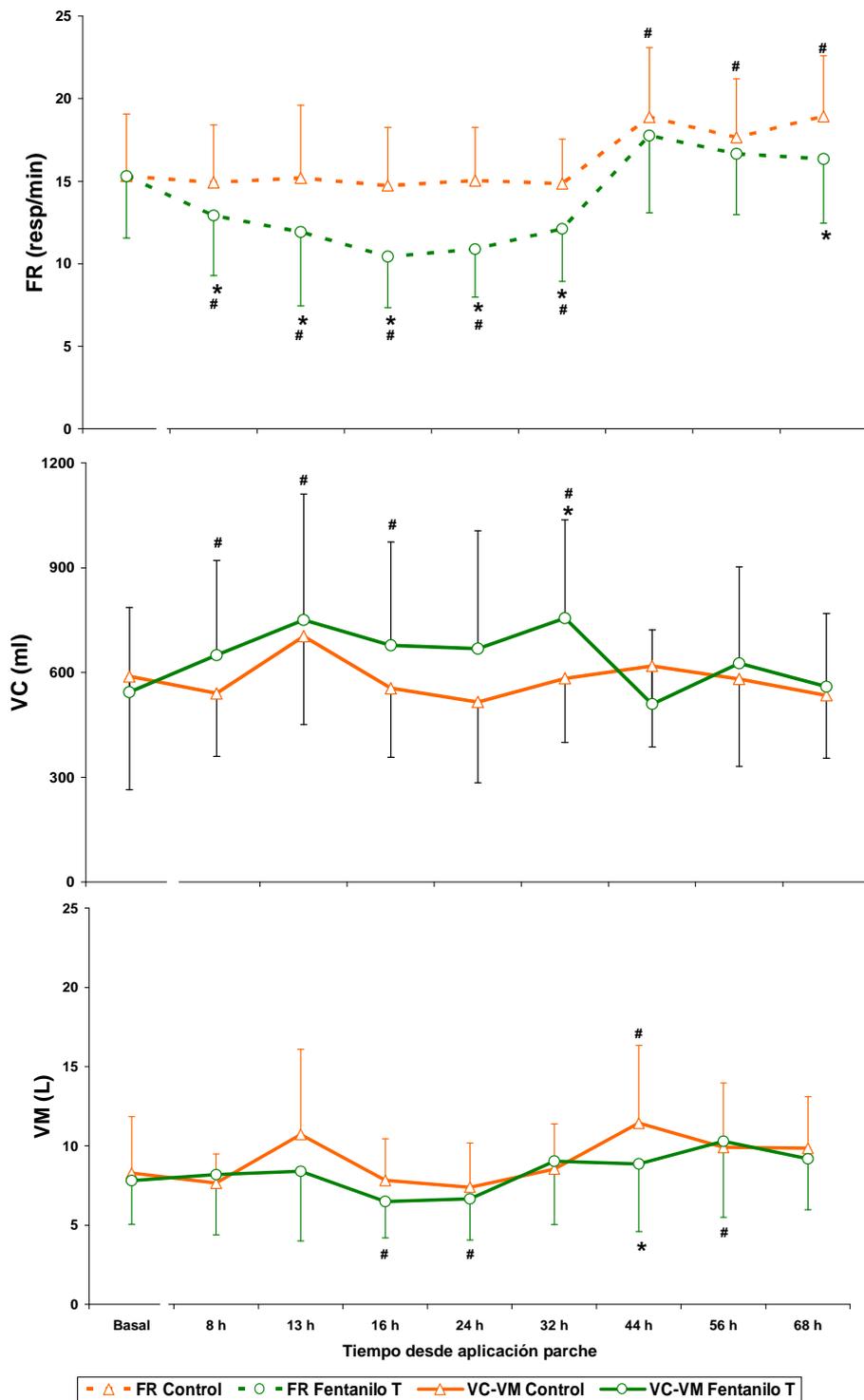


Figura 41. Evolución de los parámetros respiratorios en URPA y UH. Representación de los valores medios y la desviación típica (líneas verticales), en los grupos control y fentanilo T. FR= frecuencia respiratoria expresada en respiraciones / minuto y VM= volumen minuto en litros (L). El símbolo (*) indica diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, y el símbolo (#), indica en cada grupo diferencias significativas respecto al valor basal. Análisis estadístico, t Student.

A las 16 h se registraron 10,4 y 14,7 respiraciones / minuto en los grupos fentanilo T y control respectivamente ($p=0,001$). A las 24 h 10,8 resp/min en el fentanilo T y 15 en el control ($p=0,001$). A las 32 h 12,1 resp/min en el grupo fentanilo T y 14,8 en el control ($p=0,002$).

El VM se mantuvo en valores similares en los dos grupos, con ligeras variaciones que no fueron significativas en ningún momento de evaluación. La Sat O₂ (%), en todos los registros mostró valores de 97-98%, ya que todos los pacientes recibían aporte de O₂ mediante gafas nasales (4 L minuto de O₂).

Hemos incluido una gráfica con los valores medios del VC, ya que hasta las 32 h ha sido un elemento de compensación del VM, en los registros en que se había reducido la FR (8, 13, 16 y 32 h). Desde las 44 h se observa normalización del VC al incrementarse la FR.

Observamos en todos los registros que el grupo fentanilo T mostró valores significativamente más bajos de PAM y FR que el grupo control, manteniendo el VM; sin embargo los cambios no fueron clínicamente relevantes y no requirieron tratamiento.

Sedación en URPA (Tabla 17 y Figura 42)

A las 16 h, 23 (88,5%) y 17 pacientes (65,4%) estaban conscientes-colaboradores en los grupos control y fentanilo T respectivamente, mientras que 2 (7,7%) pacientes de cada grupo estaban somnolientos; 1 (3,8%) paciente del grupo control y 7 (26,9%) del grupo fentanilo T estaban dormidos, despertando por estímulos ligeros. Por tanto, existió una tendencia a presentar una mayor sedación en el grupo fentanilo T, sin ser la diferencia entre los grupos estadísticamente significativa ($p = 0,072$).

A las 24h, se observó que había aumentado la sedación en el grupo control: estuvieron somnolientos 3 (11,5%) pacientes en el control y 4 (15,4%) en el grupo fentanilo T y dormidos con despertar a estímulos ligeros 6 (23,1%) pacientes en el grupo control y 5 (19,2%) en el fentanilo T; los niveles de sedación de ambos grupos fueron similares ($p=1$).

A las 32 h, no hubo ningún paciente dormido, estuvieron somnolientos 1 (3,8%) paciente en control y 6 (23,1%) en el grupo fentanilo T; también hubo 1 (3,8%) paciente agitado en cada grupo. Globalmente, a las 32h la sedación fue inferior a

la de las 24 h, y aunque existió una tendencia a presentar una mayor sedación en los pacientes del grupo fentanilo T, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,99$).

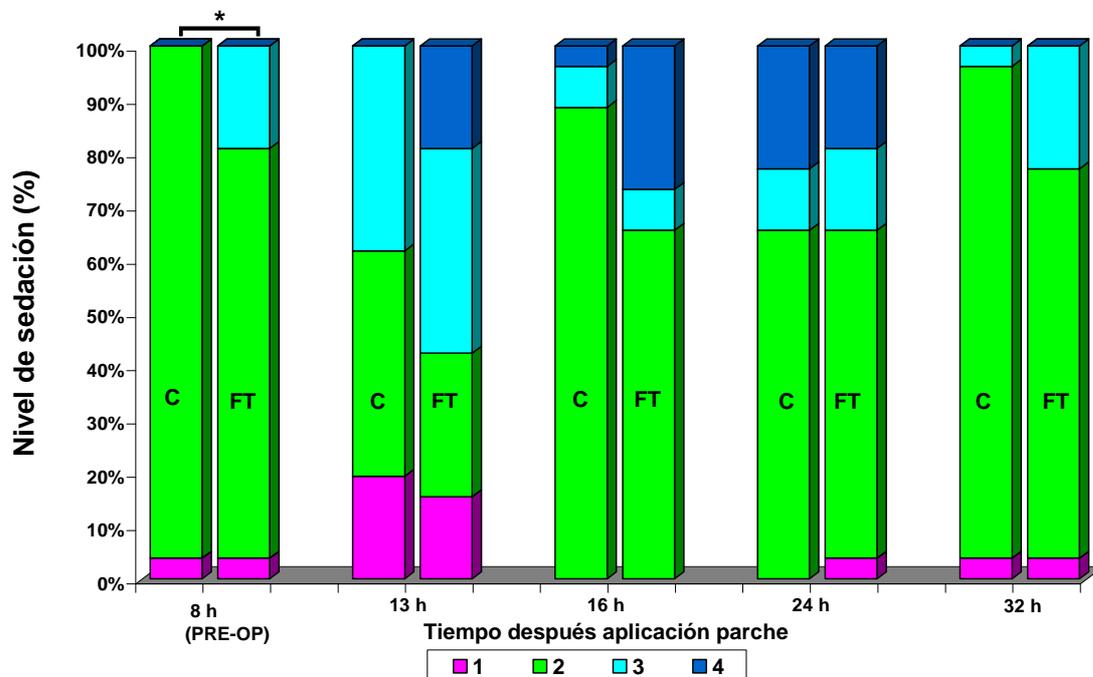


Figura 42. Evolución de la sedación en URPA. Para los grupos control (C) y fentanilo T (FT) se muestra el porcentaje (%) de pacientes con un determinado nivel de sedación, Ramsay (los valores de 1 a 4 indican el nivel de sedación, de menor a mayor). Los tiempos de evaluación indican las horas (h) transcurridas desde la colocación del parche. No se observaron diferencias significativas entre grupos (prueba exacta de Fisher).

En la evolución de la sedación en URPA, la valoración de los resultados categóricos no detectaron diferencias entre ambos grupos, existió una mayor divergencia a las 16h ($p=0,072$). Si consideramos los valores de sedación numéricamente (Figura 43), el cálculo de la media muestra diferencia entre grupos ($p=0,024$) a las 16 h, no en los demás registros de URPA. En la evolución de la sedación, al ingreso en URPA respecto al PRE-OP, se incrementó la sedación en el grupo fentanilo T ($p=0,049$), no en el grupo control ($p=0,136$). A las 24 h hubo un aumento significativo de la sedación en el grupo control ($p=0,019$) que no se observó en el grupo fentanilo T. A las 32 h (respecto a las 24 h) existió un descenso significativo ($p=0,003$) en el grupo control, y una tendencia a menor sedación en el grupo fentanilo T que no fue significativa ($p=0,088$).

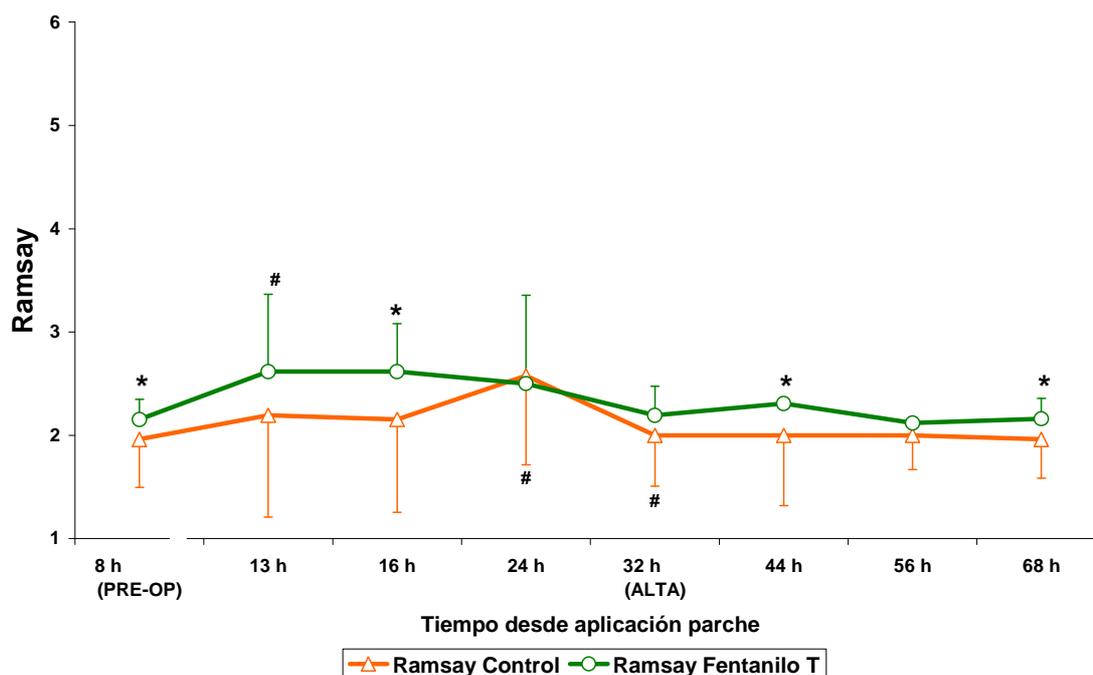


Figura 43. Evolución de la sedación (Ramsay). Representación de los valores medios y la desviación típica (líneas verticales) de la sedación (Ramsay 1-6, de menor a mayor sedación), en los grupos control y fentanilo T. El símbolo (*) indica diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. El símbolo (#), muestra diferencias significativas respecto al valor anterior. Análisis estadístico, t de Student.

En URPA se observa una tendencia a una mayor sedación en los pacientes del grupo fentanilo T y cierta reducción de la sedación, a las 32 h, en ambos grupos.

Comparación de las constantes vitales en URPA (13h, 16h, 24h y 32h) y las Basales del grupo fentanilo T. Observamos que en el grupo control no hubo diferencias significativas en ningún parámetro (FC, PAM, FR y VM) ni tiempo de evaluación. Sin embargo, en el grupo fentanilo T los pacientes presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a los valores basales en todos los tiempos de evaluación, indicando que el fentanilo T ocasionó cierto grado de depresión vascular y respiratoria, sin relevancia clínica (Tabla 20).

En el grupo fentanilo T, la FC se mantuvo estable en todos los registros, excepto a las 32 h (82 lat/min) en que hubo un aumento con respecto al valor basal (73,7), siendo la diferencia significativa (0,016). La PAM se elevó a las 13 h coincidiendo con el ingreso en la URPA (103 mmHg) y descendió significativamente en los registros de las 16 h (85,7), 24 h (81,5) y 32 h (79,5) en comparación con el valor basal (95,3), siendo la diferencia significativa en todos los registros ($p < 0,025$). La FR fue significativamente menor respecto al

valor basal en todos los tiempos de evaluación ($p < 0,001$). El VM únicamente mostró una disminución significativa ($p = 0,033$) a las 24 h (6,6 L) respecto al valor basal (7,8 L).

Tabla 20. Comparación de las constantes vitales basales y postoperatorias del grupo fentanilo T

	FC (lat/min)	PAM (mmHg)	FR (resp/min)	VM (L)
Basal	73,7±12,1	95,3±12,1	15,3±3,7	7,8±2,7
	76,3±14,3 (0,456)	103,1±14,3 (0,025)	11,9±4,4 (0,001)	8,4±4,3 (0,549)
16 h	74,7±12,7 (0,794)	85,7±12,5 (0,005)	10,4±3,0 (0,001)	7,9±6,9 (0,939)
24 h	76,9±16,1 (0,794)	81,5±13,2 (0,001)	10,8±2,9 (0,001)	6,6±2,6 (0,033)
32 h	82,0±14,5 (0,016)	79,5±11,3 (0,001)	12,1±3,1 (0,001)	9,0±4,0 (0,097)
Ingreso UH	80,8±12,0 (0,029)	79,9±10,9 (0,001)	17,8±4,4 (0,042)	8,4±4,2 (0,503)
44 h	87,0±13,8 (0,001)	83,5±10,8 (0,001)	17,7±4,6 (0,326)	8,8±4,2 (0,326)
56 h	83,3± 9,8 (0,006)	82,3±12,9 (0,001)	16,6±3,6 (0,208)	10,2±4,8 (0,025)
68 h	84,1±11,3 (0,005)	84,8±10,2 (0,001)	16,3±3,8 (0,279)	9,1±3,2 (0,086)

En cada tiempo de evaluación se muestran las medias \pm la desviación típica. Entre paréntesis el valor de p (t de Student) obtenido de la comparación entre los valores basales (visita pre-operatoria) y los registros en la URPA. FC=frecuencia cardíaca; PAM=presión arterial media; FR=frecuencia respiratoria; VM=volumen minuto

En la URPA, los parámetros que mostraron mayores cambios fueron la PAM y la FR, y puntualmente el VM.

Intensidad y alivio del dolor (durante el periodo de seguimiento en URPA)

Los resultados (Tabla 18) muestran que todos los valores de EVA en reposo y en movimiento fueron significativamente menores en el grupo fentanilo T ($p=0,001$ y $0,006$). Los valores medios de EVA en reposo oscilaron, entre 2,4-4,2 en el grupo control y entre 1,1-2,5 en el fentanilo T. En movimiento los valores fueron más elevados, 3,8 - 5,1 en el grupo control y 2,4 - 3,2 en el fentanilo T. La valoración en movimiento muestra una mayor intensidad de dolor en ambos grupos.

La evolución de la intensidad del dolor en los registros realizados en los diferentes tiempos, evaluada mediante EVA R y EVA-M, muestra una tendencia a reducirse progresivamente en ambos grupos, con un leve incremento de EVA R a las 32 h (Figura 44).

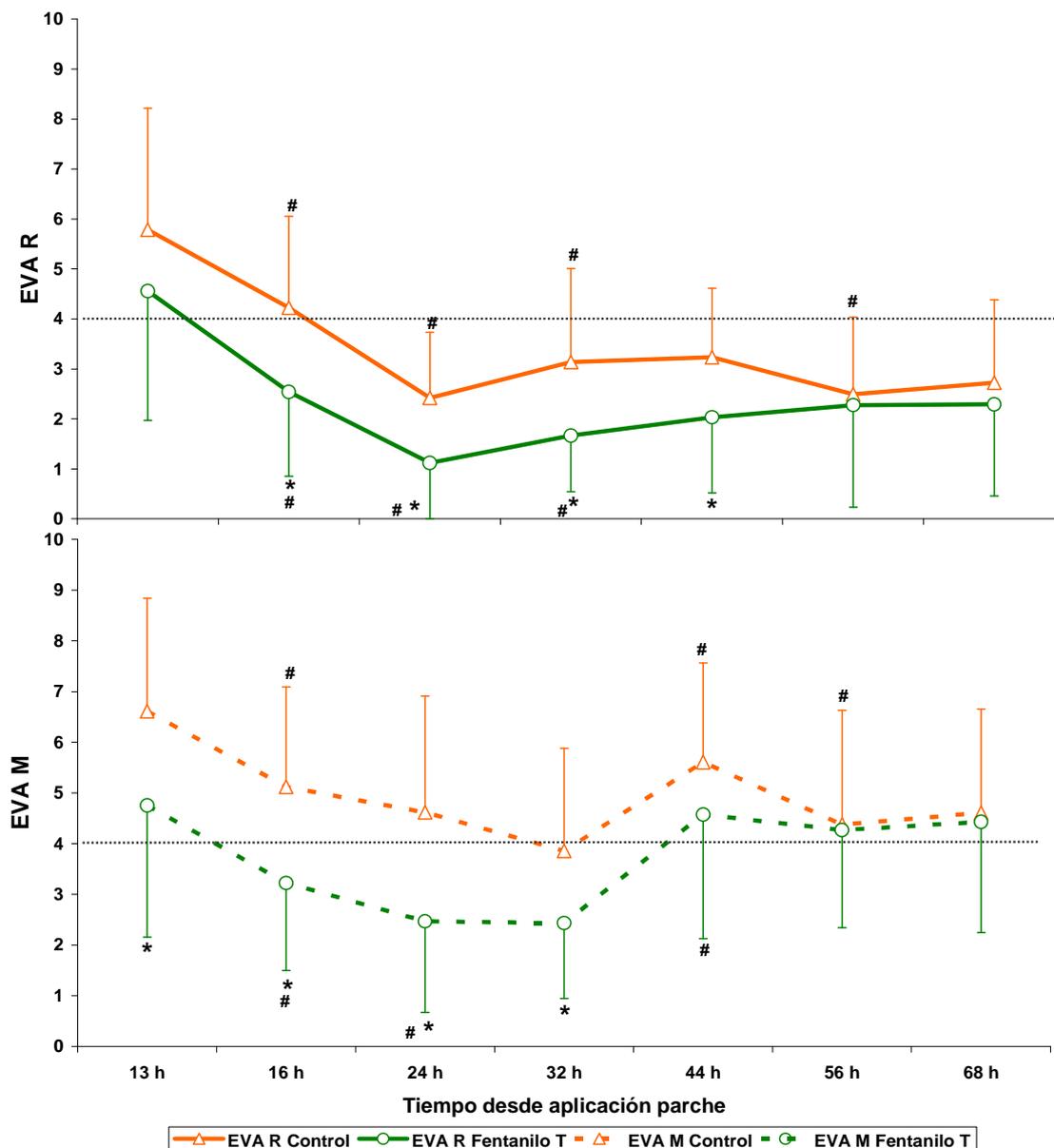


Figura 44. Evolución de EVA en reposo (R) y movimiento (M). Se muestran las medias y la desviación típica en los distintos tiempos de evaluación. El símbolo (*) indica diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los grupos. El símbolo (#), muestra diferencias significativas respecto al valor anterior. La línea horizontal es EVA= 4, señala dolor moderado.

En URPA, la intensidad de dolor en reposo y movimiento ha sido diferente ($p < 0,05$) en todos los registros del grupo control y del grupo fentanilo T, excepto a las 13 h en que ambos métodos de evaluación mostraron igual dolor en el grupo fentanilo T.

Los resultados obtenidos, utilizando la Escala Categórica Numérica de valoración del dolor en reposo (Tabla 18 y Figura 45), muestran una menor intensidad de dolor en el grupo fentanilo T respecto al grupo control, que fue estadísticamente significativa a las 24 h y 32 h, pero no a las 16 h. Esta valoración contrasta con la evaluación del dolor mediante la EVA (R y M) que mostró diferencias significativas durante la fase de “seguimiento en la URPA”. Los datos obtenidos con la ECN muestran que a las 16 horas, aproximadamente la mitad de pacientes de ambos grupos referían dolor moderado (46,2% en el grupo control y un 50% en el fentanilo T), sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,178$).

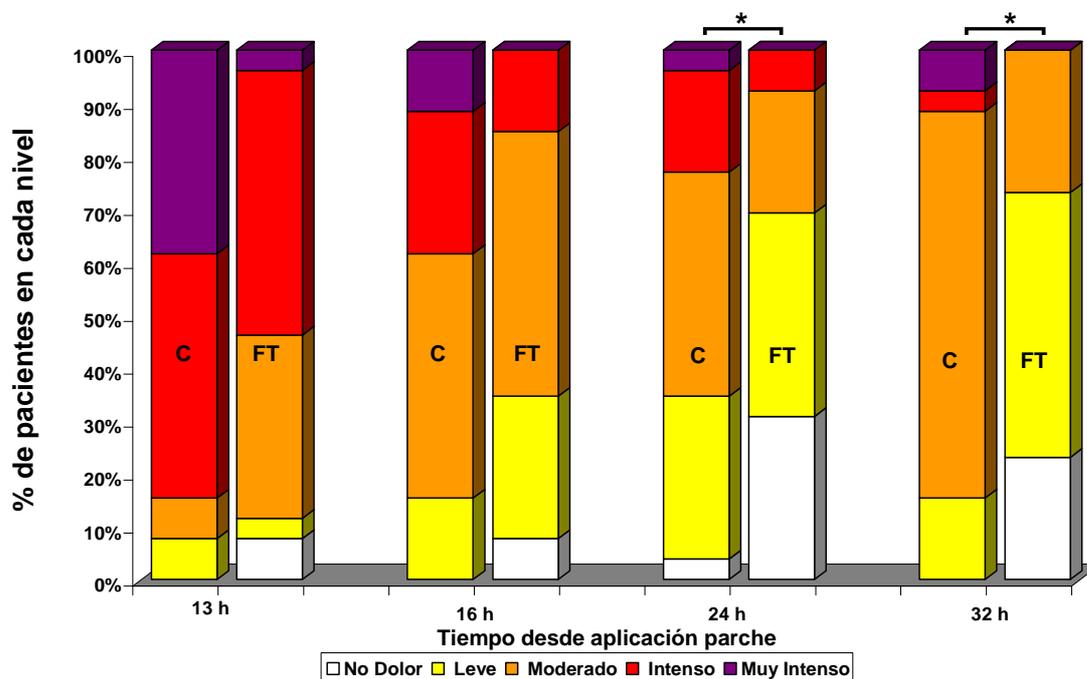


Figura 45. Evaluación del dolor mediante la escala categórica numérica en la URPA. Representación gráfica del porcentaje (%) de pacientes con una determinada intensidad de dolor, según la escala categórica numérica (0-4), en los grupos C= control y FT= fentanilo T. Se muestran los tiempos de evaluación desde la colocación del parche. El símbolo (*) indica diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

A las 24 h, en el grupo control el 42,3% de pacientes presentaba dolor moderado y el dolor intenso estuvo presente en el 19,2% de los pacientes. En el grupo fentanilo T 38,5 % tuvieron dolor leve y hubo ausencia de dolor en el 30,8% de los pacientes siendo la diferencia entre los grupos estadísticamente significativa ($p=0,040$).

A las 32 horas, en el grupo control predominaron los pacientes con dolor moderado (73,1%) y en el grupo fentanilo T predominaron los pacientes con

dolor leve (50%), estuvieron sin dolor el 23,1% y ningún paciente tuvo dolor intenso o muy intenso; la diferencia entre grupos fue significativa ($p=0,001$).

La valoración del alivio del dolor (ECAD del 0-3) registra la sensación de alivio del dolor de un tiempo respecto a la intensidad de dolor del registro previo (Tabla 18 y Figura 46). Observamos que en las evaluaciones de las 16h y 24h no hubieron diferencias entre grupos, mientras que a las 32 h los pacientes del grupo fentanilo T referían un mayor alivio del dolor ($p<0,01$). A las 32 h, considerando conjuntamente los pacientes que tuvieron buen alivio del dolor y los pacientes sin dolor, encontramos un 50% en el grupo control y un 80,8% en el grupo fentanilo T.

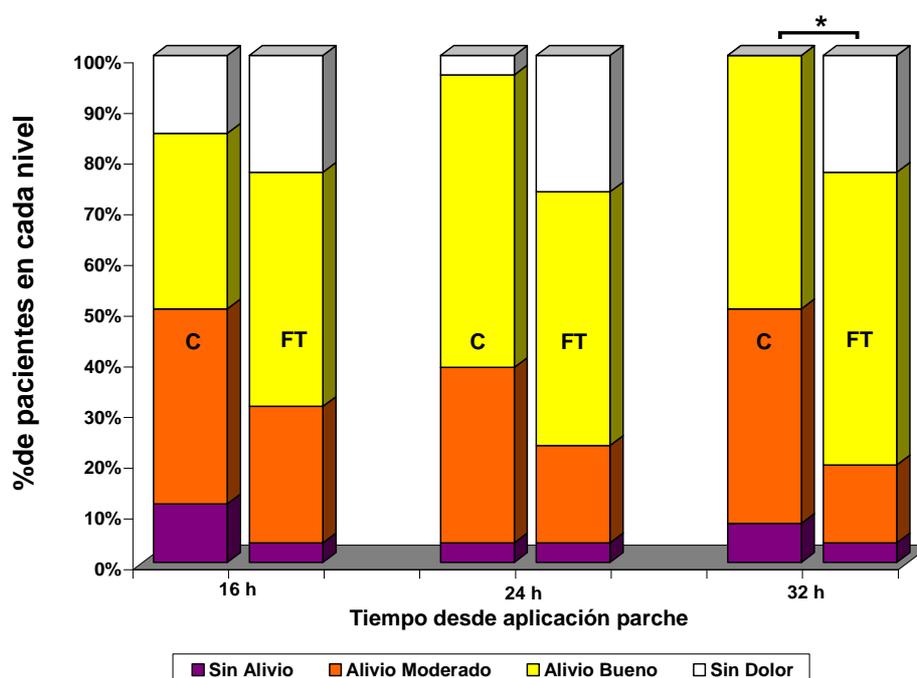


Figura 46. Escala categórica de alivio del dolor en URPA. Porcentaje (%) de pacientes de cada grupo (C=Control y FT= FentaniloT) con un determinado nivel de alivio del dolor (escala 0- 3), a las 16, 24 y 32 h después de la aplicación del parche. El símbolo (*) indica diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Evolución del dolor en URPA

Los resultados categóricos, de las escalas numéricas y de alivio del dolor, tratados numéricamente, permiten confeccionar una gráfica de valores medios que facilita el análisis de la evolución.

La valoración mediante la ECN (Figura 47), indica que se produjo un descenso significativo del dolor a las 16 h ($p=0,002$) y 24 h ($p=0,016$) respecto al registro anterior en el grupo fentanilo T, únicamente a las 16 h ($p=0,001$) en el grupo control. Sin observarse variación mediante la ECAD.

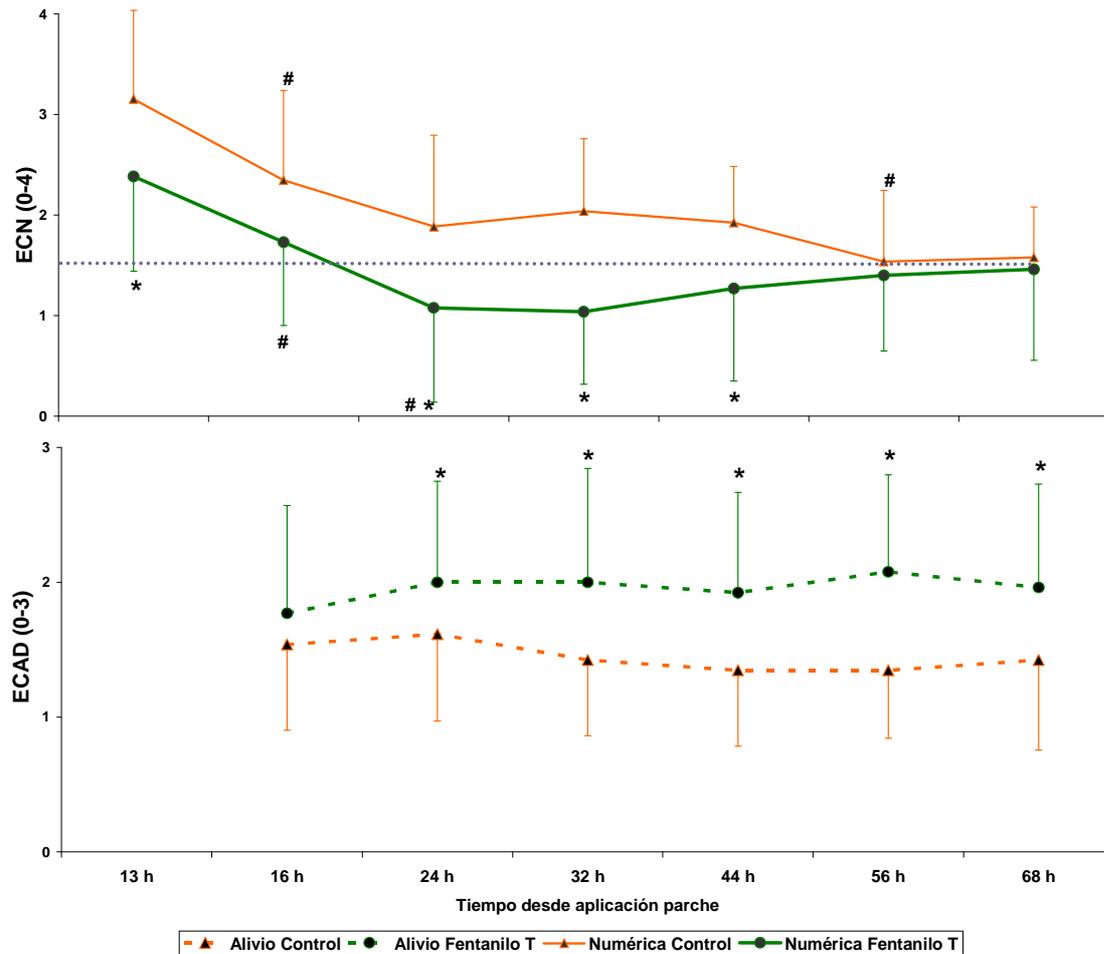


Figura 47. Evolución del dolor por las escalas categóricas numérica y de alivio del dolor. Se muestran las medias y la desviación típica en los distintos tiempos de evaluación. El (*) indica diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los grupos. El símbolo (#), muestra diferencias significativas respecto al valor anterior. La línea horizontal en ECN= 1,5 señala dolor moderado medio.

Resumen valoración dolor en URPA: Al ingreso en URPA, el dolor no estuvo controlado en ambos grupos, identificando menor dolor en el grupo fentanilo T mediante EVA M y la ECN que no se observó al utilizar EVA R. Durante el seguimiento en URPA, los tres métodos de evaluación del dolor demuestran menor intensidad en el grupo fentanilo T.

Diferencia en la intensidad del dolor (PID) en URPA

La diferencia en la intensidad de dolor entre el valor inicial y los siguientes registros se denomina PID (del inglés *pain intensity difference*). Refleja la efectividad de los tratamientos analgésicos; los valores positivos indican reducción en la intensidad del dolor mientras que los negativos muestran un

incremento. En nuestro estudio, hemos calculado los PID a partir de los resultados de la evaluación de la intensidad del dolor mediante la escala categórica numérica en reposo y EVA en reposo y movimiento, considerando el registro del ingreso en la URPA como el valor inicial de comparación (Tabla 21).

Tabla 21. PID (*Pain Intensity Difference*) en URPA y UH

Tiempo evaluación	Escala	Control	Fentanilo T	p
16 h-URPA	EVA R	1,5±2,9	2,0±2,6	0,562
	EVA M	1,4±2,5	1,5±2,6	0,950
24 h-URPA	EVA R	3,3±2,5	3,4±2,5	0,926
	EVA M	1,9±2,0	2,2±2,9	0,678
32 h-URPA	EVA R	2,6±3,2	2,8±2,5	0,769
	EVA M	2,7±2,4	2,3±2,8	0,565
32 h- Ing.UH	EVA R	2,3±2,7	2,3±2,1	0,949
	EVA M	1,6±2,7	0,2±2,3	0,061
44 h-UH	EVA R	2,5±2,5	2,5±2,1	0,963
	EVA M	1,0±2,4	0,1±2,6	0,232
56 h-UH	EVA R	3,2±2,5	2,3±2,6	0,198
	EVA M	2,2±2,5	0,4±2,4	0,017
68 h-UH	EVA R	3,0±2,4	2,3±2,3	0,310
	EVA M	2,0±2,1	0,3±2,5	0,018

Tiempo evaluación	Escala	Control	Fentanilo T	p
16 h-URPA	ECN	0,8±0,9	0,6±1,1	0,609
24 h	ECN	1,2±0,8	1,3±0,9	0,881
32 h	ECN	1,1±0,9	1,3±1,0	0,393
32h- Ing.UH	ECN	1,1±0,8	1,0±0,8	0,500
44 h	ECN	1,2±0,8	1,1±0,9	0,641
56 h	ECN	1,6±0,6	1,0±0,9	0,007
68 h	ECN	1,5±0,7	0,9±0,8	0,004

EVA R y EVA M, escala visual analógica en reposo y movimiento respectivamente (valores del 0-10). ECN=escala categórica numérica (valores 0-4). Se muestran los valores medios \pm desviaciones típicas. Evaluación estadística mediante la t de Student.

Los resultados muestran que los dos tipos de analgesia multimodal utilizados en los grupos control y fentanilo T han sido efectivos en la reducción de la intensidad del dolor en ambos grupos.

Requerimientos analgésicos en seguimiento en URPA

En la Tabla 22 se muestran los requerimientos de analgésicos del período de “seguimiento en URPA”. El registro del consumo de ketorolaco (PCA) mostró que precisaron ketorolaco todos los pacientes del grupo control y el 92,3% del grupo fentanilo T ($p=0,008$).

No precisaron rescate analgésico el 46,2% de pacientes del grupo control y el 80,8% del grupo fentanilo T. El rescate fue realizado con 100 mg de tramadol el 42,3% de los pacientes en el grupo control y 15,4% en el fentanilo T. Llegaron a precisar 200 mg de tramadol un 11,5% de pacientes del grupo control y un 3,8% en el grupo fentanilo T. El número de pacientes que recibieron tramadol fue significativamente mayor en el grupo control ($p=0,032$) y ningún paciente precisó morfina en la fase de seguimiento en URPA.

Tabla 22. Tratamiento analgésico durante el seguimiento en URPA

Analgésicos	Control n=26	Fentanilo T n=26	p
Ketorolaco PCA	26 (100%)	24 (92,3%)	0,008
Sin rescate	12 (46,2%)	21 (80,8%)	0,032
Tramadol 100	11 (42,3%)	4 (15,4%)	
Tramadol 200	3 (11,5%)	1 (3,8%)	
Morfina	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-

Número y porcentaje (%) de pacientes que recibieron analgésicos durante el periodo comprendido entre la segunda hora en la URPA y el alta a la Unidad de Hospitalización. Análisis estadístico Ji al cuadrado.

La Tabla 23 es el resumen del tratamiento analgésico durante todo el tiempo estancia en la URPA (primera hora y seguimiento). Se observa que todos los pacientes del grupo control precisaron ketorolaco (PCA) más analgesia de rescate: el 57,7% recibió tramadol y el 42,3% tramadol+morfina. En el grupo fentanilo T un 7,7% de pacientes no requirió ningún analgésico, un 42,3% sólo precisó ketorolaco (PCA), debieron asociar al ketorolaco rescate analgésico que fue realizado con tramadol en el 46,2% de los pacientes y con tramadol+morfina en el 3,8% ($p=0,001$).

Tabla 23. Tratamiento analgésico en URPA (13-32 h)

Analgésicos	Control n=26	Fentanilo T n=26	p
Sin analgésicos	0 (0,0%)	2 (7,7%)	0,001
Ketorolaco PCA	0 (0,0%)	11 (42,3%)	
Ketorolaco PCA + Tramadol	15 (57,7%)	12 (46,2%)	
Ketorolaco PCA+Tramadol+ Morfina	11 (42,3%)	1 (3,8%)	

Todos los pacientes recibieron 30 mg de ketorolaco i.v. antes de finalizar la cirugía. “Sin analgésicos” indica los pacientes que no utilizaron la PCA ni solicitaron analgesia de rescate. Se muestra el número de pacientes y el porcentaje (%) que recibieron analgesia desde el ingreso al alta de la URPA. Análisis estadístico, prueba exacta de Fisher.

El valor medio de las dosis de ketorolaco administradas mediante PCA, en la URPA, fue aproximadamente la mitad en el grupo fentanilo T (19,9 mg) que en el control (40,5mg); en ambos grupos, si además se suman los 30 mg de ketorolaco recibidos en quirófano, el grupo fentanilo T recibió una dosis total media de ketorolaco de $49,9 \pm 19,1$ mg y el grupo control $70,5 \pm 21,1$ mg ($p < 0,001$) (Figura 48 y Tabla 24).

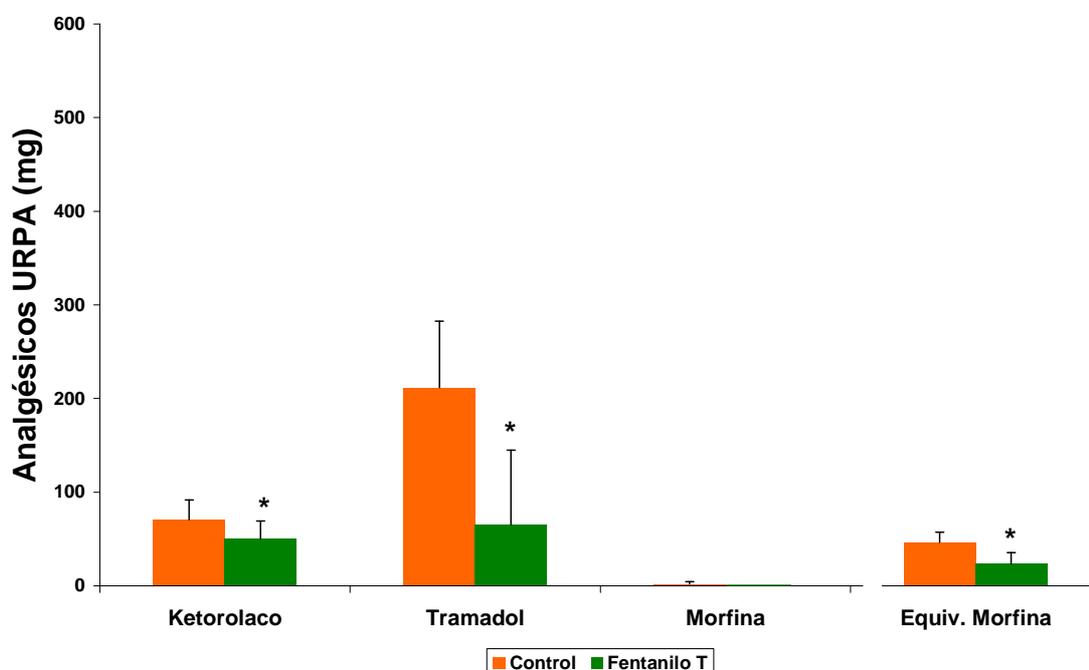


Figura 48. Dosis de analgésicos administrados en la URPA. Las columnas representan las dosis medias, y las líneas verticales la desviación típica. El Ketorolaco incluye los 30 mg de quirófano y la PCA. Los equivalentes de morfina se calcularon mediante la corrección: Ketorolaco/3, Tramadol/10 (ver Métodos). El símbolo (*) indica diferencias estadísticamente significativas entre grupos, comparados mediante la t de Student.

Las dosis de tramadol que recibieron los pacientes del grupo control (211,5 mg) fueron superiores ($p=0,001$) a las que recibieron los pacientes del grupo fentanilo T (65,3 mg). En URPA, los pacientes solicitaron rescate de morfina únicamente en la primera hora. En esa hora, los pacientes del grupo control recibieron una media de 1,7 mg de morfina (11 pacientes), valor que no pudo ser comparado estadísticamente con los requerimientos del grupo fentanilo T, puesto que sólo 1 paciente precisó 4 mg de morfina.

El análisis comparativo de los requerimientos analgésicos, de ambos grupos, se ha realizado mediante la conversión de las dosis de ketorolaco y tramadol en *equivalentes de morfina* (Ketorolaco/3, Tramadol/10). A las dosis de morfina administradas en la primera hora, se sumaron las dosis correspondientes de los otros dos analgésicos, convertidos en equivalentes de morfina. Así, en equivalentes de morfina el grupo control requirió 46,4 mg y el grupo fentanilo T 23,3 mg ($p=0,001$), (Figura 48) que corregidos por el tiempo son 2,4 mg/h y 1,2 mg/h respectivamente (Tabla 24).

Tabla 24. Dosis de analgésicos en la URPA

Analgésicos	Control n =26	Fentanilo T n =26	p
Ketorolaco (PCA+Quirófano) mg/h	3,7±1,1	2,6±1,0	0,001
Tramadol mg/h	7,6±2,6	2,2±2,6	0,001
Morfina mg/h (sólo en la 1ª h)	1,7±2,7	-	-
Equivalentes morfina mg/h	2,4±0,5	1,2±0,6	0,001
$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$	32,4±9,0	16,8±9,5	0,001

Se muestran los valores medios y la desviación típica de las dosis de analgésicos administrados en la URPA (tiempo total de ingreso en la URPA, aproximadamente 19 h). La morfina fue requerida únicamente durante la primera hora de ingreso en la URPA. Comparación estadística mediante la t de Student.

Mayor precisión, en la descripción de las dosis de analgésicos en URPA, se consigue al mostrar los equivalentes de morfina corregidos por el peso y el tiempo $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$ tal como se muestran en la Figura 49. Podemos observar que en el grupo control se consumieron $32,4\pm 9,0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ equivalentes de

morfina y en el grupo fentanilo T $16,8 \pm 9,5 \mu\text{g/kg/h}$ ($p=0,001$). En URPA, la reducción de los analgésicos en el grupo fentanilo T ha sido del 48%.

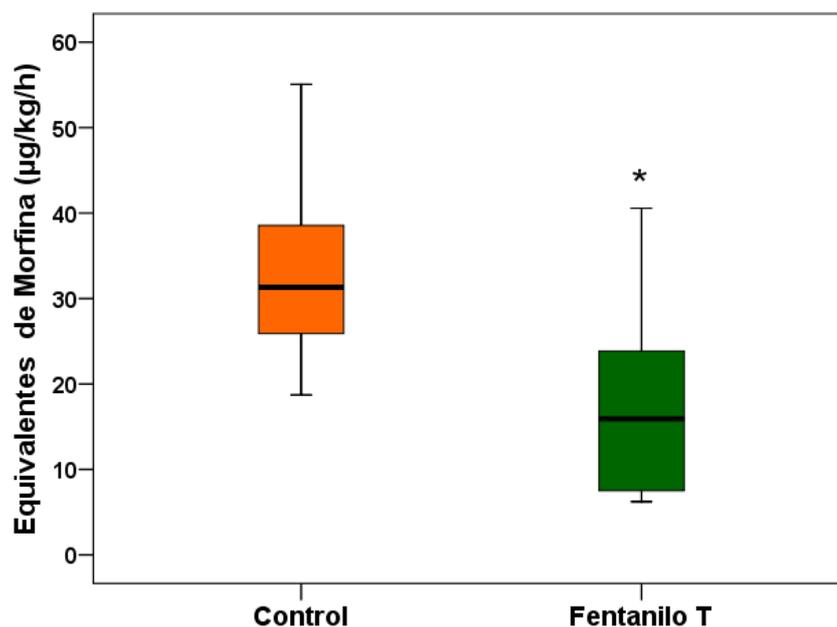


Figura 49. Equivalentes de morfina en la URPA. Se muestran las medianas de ambos grupos (control y fentanilo T), los cuartiles 25 y 75, las barras verticales son $C_{75}+1,5*$ amplitud intercuartílica y $C_{25}-1,5*$ amplitud intercuartílica. La diferencia intercuartílica muestra asimetría en el grupo control. El símbolo (*) indica diferencia estadística (t de Student).

Al analizar los requerimientos analgésicos en la URPA, convertidos en equivalentes de morfina, observamos que en el grupo control fueron aproximadamente el doble que en el grupo fentanilo T.

En las condiciones experimentales del estudio, el parche de fentanilo produce un efecto analgésico capaz de reducir en un 48% los requerimientos analgésicos durante el postoperatorio en URPA.

4.5.4. Alta de URPA: Orientación y vigilia/sedación

Después de la evaluación de las 32 h, se hicieron una serie de pruebas con el fin de comprobar que el estado de conciencia de los pacientes permitía el alta de URPA con destino a la unidad de hospitalización (UH) convencional. Todos los pacientes tuvieron un nivel 1 de vigilia/sedación en el test OASS (Anexo 5), que comprende cuatro ítems: responder al mencionar el nombre del paciente con voz de baja intensidad, velocidad de respuesta normal, expresión facial normal y los ojos con una apertura normal.

Los pacientes respondieron también a las 10 preguntas del cuestionario del *Mini-Mental State Evaluation* (MMSE, 5 de orientación en el tiempo y cinco de orientación del lugar, Anexo 5). La mayoría de pacientes fallaron a la pregunta sobre la planta del edificio en que se encontraban, ya que al ser transportados a quirófano, en el ascensor, no se fijaron a que planta iban.

En todos los pacientes, los resultados de los cuestionarios OASS, MMSE y Ramsay fueron satisfactorios, siendo dados de alta de la URPA con un estado de conciencia adecuado.

4.5.5. Niveles plasmáticos de fentanilo

A las 10, 16 y 32 horas después de la aplicación del parche se extrajeron muestras sanguíneas, a todos los pacientes del estudio, con el fin de obtener los niveles plasmáticos de fentanilo. La muestra de las 10 horas se obtuvo durante la anestesia quirúrgica, con el fin de valorar si el fentanilo liberado por el parche modificaba los requerimientos intraoperatorios de remifentanilo. De forma similar, las muestras obtenidas a las 16 y 32 h tenían como objetivo valorar si la concentración plasmática de fentanilo alcanzaba niveles analgésicos y podía justificar la disminución de los requerimientos de analgesia en el postoperatorio. Una vez finalizado el estudio clínico, se analizaron todas las muestras de los pacientes del grupo fentanilo T, mientras que en el grupo control se analizaron sólo las muestras obtenidas a las 32 h (para constatar la ausencia de fentanilo en el grupo control).

La Figura 50 muestra las concentraciones plasmáticas medias de fentanilo a las 10 h ($0,46 \pm 0,29$ ng/ml), 16 h ($0,67 \pm 0,27$ ng/ml), y 32 h ($1,27 \pm 0,45$ ng/ml). En la comparación de las concentraciones plasmáticas de las distintas evaluaciones se observó que eran diferentes significativamente ($p=0,001$).

Las concentraciones medias de fentanilo, a las 16 y 32 horas, estaban en el rango que induce analgesia postoperatoria ya que la MEC de fentanilo es de 0,6-3 ng/ml, Gourlay GK (1988). La desviación típica de las 16 h indica que un pequeño número de pacientes no había alcanzado la concentración plasmática analgésica, a las 32 horas todos los pacientes presentaban niveles analgésicos de fentanilo. Sin embargo, la concentración plasmática de fentanilo a las 10 h, era inferior a la considerada mínima efectiva para producir analgesia quirúrgica (2,6 ng/ml) según Lehmann KA y cols. (1988).

Ninguna de las muestras plasmáticas de los pacientes del grupo control (32 h) mostró trazas de fentanilo.

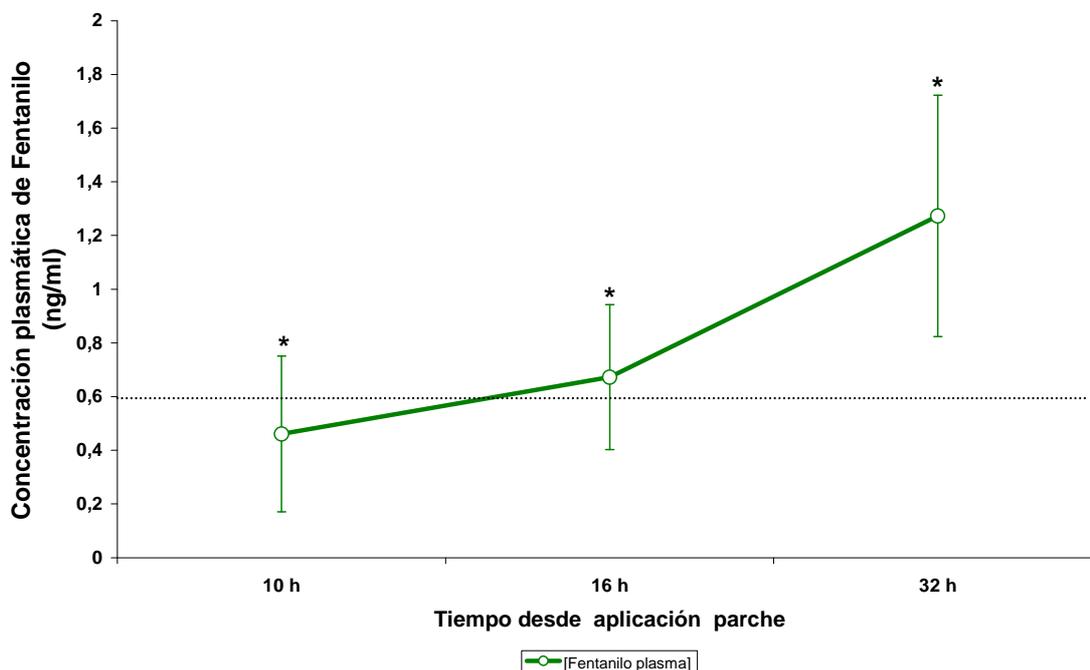


Figura 50. Concentraciones plasmáticas de fentanilo. Se muestran los valores medios \pm desviación típica de la concentración plasmática de fentanilo, a las 10 h (periodo intraoperatorio), 16 y 32 h (postoperatorio) desde la colocación del parche. El símbolo (*) indica diferencias significativas (t de Student) entre los distintos tiempos de evaluación. La línea discontinua horizontal indica la mínima concentración plasmática de fentanilo que se considera analgésica en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio (0,6 ng/ml).

No pudimos establecer ningún tipo de correlación entre los niveles plasmáticos de fentanilo (16 y 32 h) y las variaciones en las constantes vitales, la sedación y la intensidad del dolor.

4.6. Postoperatorio tardío en la Unidad de Hospitalización (UH)

4.6.1. Constantes vitales, espirometría y nivel de sedación

El estudio en UH comprendía desde el ingreso, poco después de las 32 h, hasta las 72 h momento en que se retiró el parche; los registros se obtuvieron a intervalos de 12 h (44 h, 56 h y 68 h). Además se realizó un control a la 80h, es decir 8 h después de la retirada del parche de fentanilo y de la PCA de ketorolaco.

Comparación de los valores registrados al alta de URPA (32 h) y al ingreso en UH

Se hizo con el fin de establecer posibles cambios ocurridos durante el traslado del paciente (Tabla 17). Las constantes hemodinámicas mostraron un incremento ($p=0,001$) de la FC en el grupo control (76,9 lat/min a las 32 h y 82,1 al ingreso en UH), sin que se observaran cambios en el grupo fentanilo T ($p=0,571$). La PAM de ambos grupos no se modificó ($p=0,986$ en control y $p=0,842$ en fentanilo T). En las constantes respiratorias, se observó un incremento significativo ($p=0,001$) de la FR en ambos grupos (control 14,8 resp/min a las 32 h y 17,3 al ingreso UH) y (fentanilo T 12,1 resp/min a las 32 h y 17,8 al ingreso en UH). También el VM se incrementó ($p=0,001$) en el grupo control (8,5 litros a las 32 h y 11,3 al ingreso en UH), mientras que permaneció estable ($p=0,583$) en el grupo fentanilo T (9 a las 32 h y 8,4 al ingreso en UH).

En la comparación del ingreso en UH respecto a las 32 h se observó en el grupo control aumento de la FC, FR y VM, en cambio en el grupo fentanilo T sólo se incrementó la FR.

Evolución de las constantes vitales en UH

Se muestran las constantes vitales en UH hasta las 68 h, último registro realizado durante el tratamiento analgésico del estudio (Tabla 17 y las Figuras 40 y 41). La FC se mantuvo estable en ambos grupos. La PAM (Figura 40) fue menor en el grupo fentanilo T con respecto al grupo control, con diferencias significativas al ingreso en UH ($p=0,014$), (grupo control 88,7 mmHg, fentanilo T 79,9) y a las 68h ($p=0,022$), (control 92 mmHg, en fentanilo T 84,8).

Si bien los valores de la FR, de ambos grupos en UH fueron superiores a los de URPA, a las 68 h en el grupo fentanilo T la FR (16,3 resp/min) fue menor ($p=0,018$) respecto al grupo control (18,9 resp/min). El VM (Figura 41) del grupo fentanilo T fue estadísticamente inferior al ingreso en UH ($p=0,009$), (8,4 litros y en control 11,3 litros), y a las 44 h ($p=0,05$), (fentanilo T 8,8 litros y en grupo control 11,4 litros). La Sat O₂, evaluada por oximetría, en ambos grupos fue estable en UH con valores de 95-96%, sin aporte adicional de oxígeno.

En el grupo fentanilo T se registraron valores estadísticamente inferiores de PAM, FR y VM en algún momento de la estancia en UH.

Comparación de las constantes vitales al ingreso en UH y las basales (Tablas 17 y 11). En el grupo control se apreció estabilidad hemodinámica (FC y PAM). En el grupo fentanilo T, hubo cambios significativos, así la FC al ingreso en UH (80,8 lat/min) aumentó ($p=0,029$) con respecto al valor basal (73,7 lat/min), y la PAM disminuyó ($p=0,001$), (79,9 mmHg al ingreso y basal 95,3 mmHg).

Ambos grupos tenían la misma FR basal (15,3 resp/min); al ingreso en UH la FR aumentó a 17,3 en el grupo control ($p=0,034$) y a 17,8 en el grupo fentanilo T ($p=0,042$). El VM se incrementó de manera significativa ($p=0,006$) en el grupo control (basal 8,2 resp/min y al ingreso en UH 11,3 resp/min). En el grupo fentanilo T no hubo diferencia ($p=0,503$) entre el VM basal (7,8 resp/min) y al ingreso UH (8,4 resp/min).

Comparación de los valores basales y los obtenidos al ingreso en UH, en el grupo fentanilo T existió un incremento de la FC y FR con una disminución en la PAM. En el grupo control, se aprecia estabilidad hemodinámica con un incremento de los parámetros respiratorios.

Tiene interés la **comparación entre las constantes basales y el último registro de UH (68 h)**, puesto que nos permite valorar si se normalizaron las constantes en la fase final del tratamiento analgésico del estudio (Tablas 11 y 17, Figuras 40 y 41).

A las 68 h de la colocación del parche se detectó un aumento significativo de la FC en ambos grupos, en control ($p=0,023$) (basal 77,2 lat/min y 68 h 84,3) y en el grupo fentanilo T ($p=0,005$), (basal 73,7 lat/min y 68 h 84,1). La PAM, en el grupo fentanilo T a las 68 h (84,8 mmHg) fue inferior ($p=0,001$) al valor basal (95,3 mmHg) y permaneció estable ($p=0,584$) en el grupo control.

La FR aumentó significativamente ($p=0,004$) en el grupo control, desde un valor basal de 15,3 resp/min a 18,9 resp/min a las 68 h. La variación de la FR en el grupo fentanilo T (basal 15,3 resp/min y a las 68 h 16,3 resp/min) no fue significativa ($p=0,279$). En ambos grupos la variación del VM no fue significativa. La saturación de oxígeno se mantuvo en niveles similares a los del preoperatorio (95-97%).

En la última evaluación en UH, a las 68 h, en el grupo fentanilo T la FC aumentó y la PAM descendió, aunque estos cambios fueron significativos no

tuvieron relevancia clínica; no se apreciaron variaciones en los parámetros respiratorios. En el grupo control se incrementaron la FC y la FR.

La evolución del grupo fentanilo T en UH respecto al basal

En los parámetros hemodinámicos, se produjo un aumento de la FC y persistió el descenso de la PAM, significativo en todos los registros (Tabla 20). Los parámetros respiratorios fueron superiores a los basales en todos los registros en UH, la FR alcanzó la significación al ingreso en UH y el VM a las 56 h.

El grupo fentanilo T, en UH, se caracterizó por persistencia de hipotensión con incremento de la FC y variación al alza de los parámetros respiratorios.

Evolución de la sedación en UH

Durante la estancia en UH (Tabla 17), todos los pacientes del grupo control (100%) estaban conscientes-colaboradores y únicamente a las 68 h hubo 1 paciente agitado. Sin embargo, los pacientes del grupo fentanilo T en todos los tiempos de evaluación, excepto a las 56h, mostraron un grado significativamente mayor de sedación que los pacientes control ($p < 0,05$), (Figura 51). Así, en la descripción del grupo fentanilo T, al ingreso en UH encontramos 1 (3,8%) paciente agitado, 18 (69,2%) pacientes conscientes-colaboradores y 7 (26,9%) somnolientos. A las 44 h habían 20 (76,9%) pacientes conscientes, 5 (19,2%) somnolientos y 1 (3,8%) dormido con despertar a estímulos intensos, Ramsay 5 (efecto observado en la segunda noche, ver apartado efectos indeseables 4.7.), por ello este paciente fue retirado del estudio. En el mismo grupo fentanilo T, a las 56 h, 22 (88%) pacientes estaban conscientes, 3 (12%) somnolientos. Por último, a las 68 h, 21 (84%) pacientes permanecían conscientes y 4 (16%) somnolientos. La evolución de la sedación en UH (Figura 43) muestra su descenso en ambos grupos, siendo los valores medios en el grupo control Ramsay 2 y en el fentanilo T inferior a Ramsay 2,5.

La valoración global de la sedación en UH mostró gran predominio de pacientes despiertos y puntualmente algún paciente agitado en cada grupo. En el grupo fentanilo T, hubo varios pacientes somnolientos y uno profundamente dormido que fue retirado del estudio.

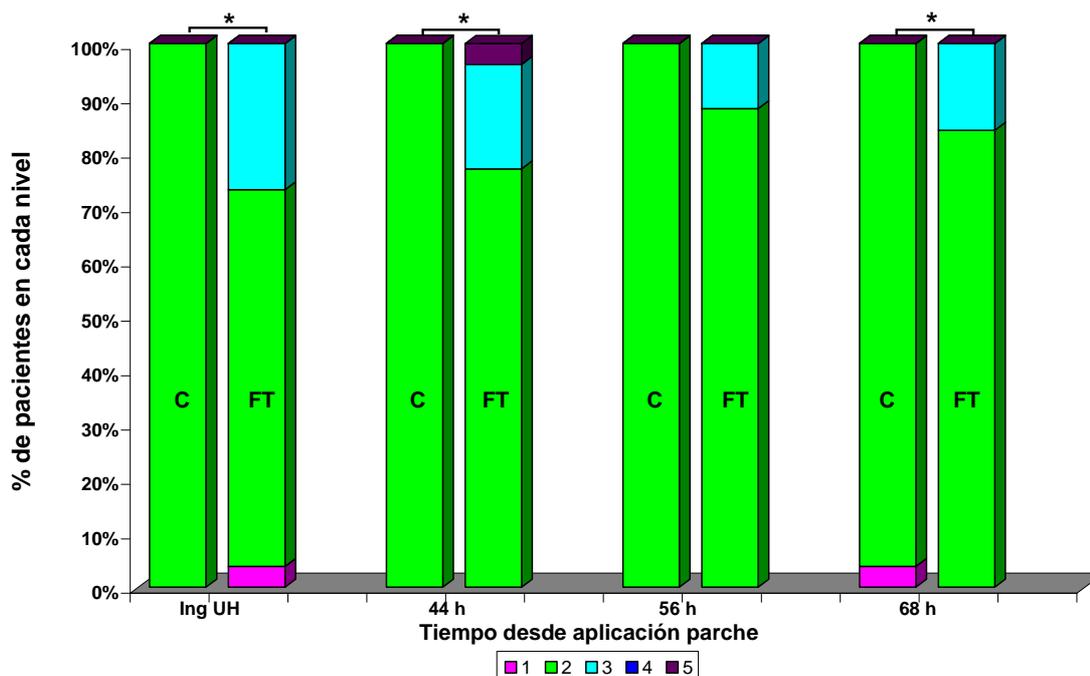


Figura 51. Sedación en UH (escala de Ramsay) en los grupos control (C) y fentanilo T (FT). Ramsay (los números 1 a 5 indican los niveles observados). El símbolo (*) indica diferencias estadísticamente significativas entre grupos para un determinado tiempo de evaluación (prueba exacta de Fisher).

4.6.2. Intensidad y Alivio del Dolor en UH

La comparación entre grupos de la intensidad del dolor, el alivio del dolor y los requerimientos de analgésicos en UH se muestran de forma similar a los obtenidos en URPA (Tabla 18).

EVA R (Figura 44) mostró diferencias significativas ($p=0,007$) **entre grupos** al ingreso en UH (control 3,4 y fentanilo T 2,1) y las 44 h ($p=0,004$) (control 3,2 y fentanilo T 2,0). EVA M (Figura 44) no mostró diferencias significativas, entre grupos, de ningún registro en la UH.

A continuación, en UH, destacaremos la información más relevante aportada por la ECN y ECAD.

La Escala Categórica Numérica (Figura 52) en reposo mostró:

Al ingreso en UH, dolor moderado en un 84,6% de pacientes del grupo control y en el 38,5% del fentanilo T, el dolor leve estuvo presente en este grupo en un 34,6% de pacientes ($p=0,001$).

A las 44 h, tuvieron dolor moderado el 69,2% de los pacientes en el grupo control, en el grupo fentanilo T el 46,2% de los pacientes presentaron dolor leve y el 19,2% estuvieron sin dolor ($p=0,002$).

A las 56 h, hubo predominio del dolor moderado en ambos grupos, 53,8% en el control y 44% en el fentanilo T, sin apreciarse diferencias significativas en esta evaluación ($p=0,884$).

A las 68 h, en ambos grupos el mayor porcentaje correspondió al dolor moderado (57,7% en control y 40% en fentanilo T), le siguió el dolor leve (42,3% control y 32% grupo fentanilo T). Un 16% de pacientes en el grupo fentanilo T no tuvo dolor, las diferencias a las 68 h fueron significativas ($p=0,033$).

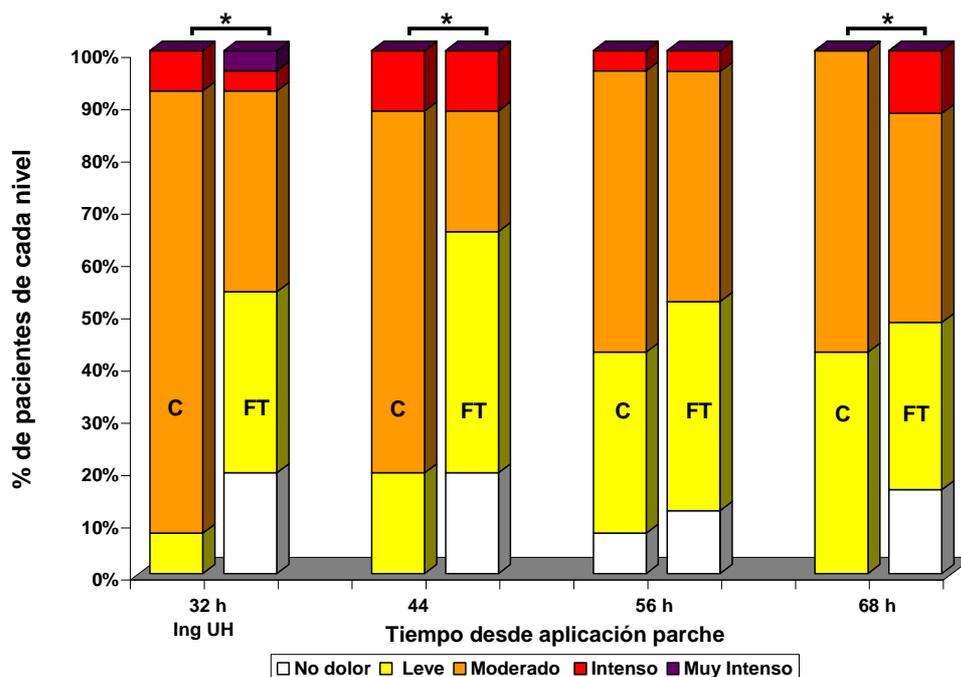


Figura 52. Valoración del dolor según la escala categórica numérica en UH. Se muestra el porcentaje de pacientes en cada nivel de dolor, en los diferentes tiempos de evaluación. El símbolo (*) indica diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) entre los grupos control (C) y fentanilo T (FT) según la prueba exacta de Fisher.

La valoración entre grupos mediante la Escala Categórica de Alivio del Dolor (Tabla 18 y Figura 53) al ingreso en la UH, muestra que en el grupo control hubo un predominio de alivio moderado y bueno (57,7 y 38,5%); en el grupo fentanilo T el mayor porcentaje correspondió al alivio bueno y ausencia de dolor (53,8 y 23,1%), siendo la diferencia entre grupos significativa ($p= 0,007$).

A las 44 h, en el grupo control el porcentaje más frecuente correspondió al alivio moderado (57,7%) y únicamente el 3,8% de pacientes estuvieron sin dolor; en el grupo fentanilo T el mayor porcentaje de pacientes tuvo un buen alivio (38,5%), aumentando el número de pacientes sin dolor (26,9%), la diferencia entre grupos fue significativa ($p=0,044$).

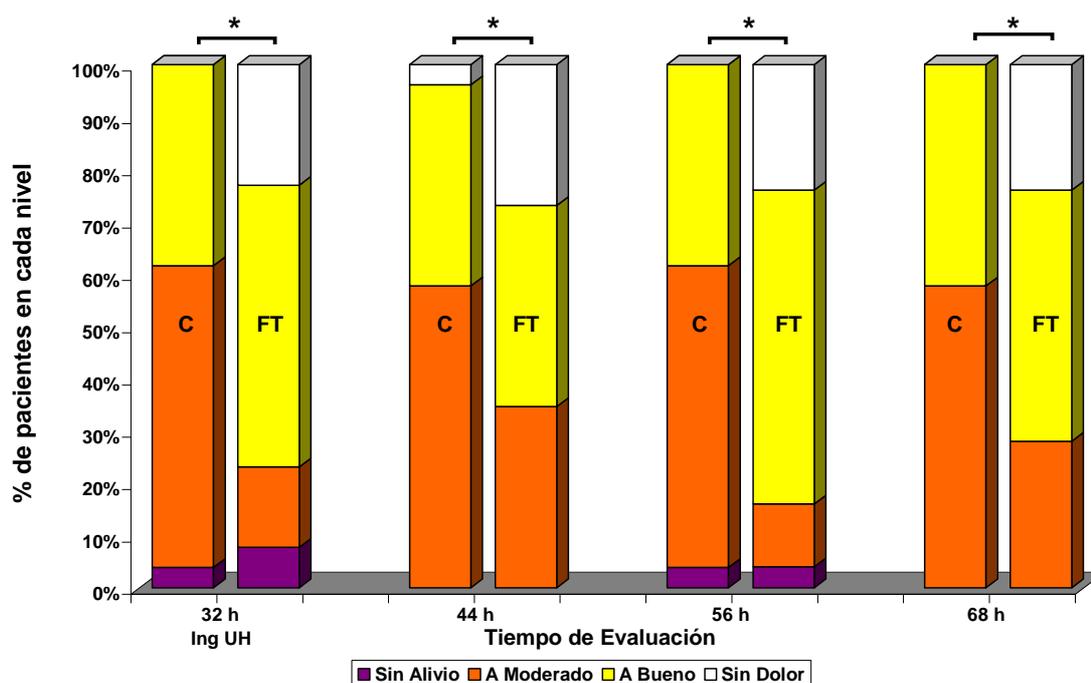


Figura 53. Escala categórica de alivio del dolor, en UH. Mostramos el porcentaje de pacientes de cada grupo (C=Control y FT= FentaniloT) con un determinado nivel de alivio del dolor (escala de 0 a 3), en los registros de ingreso y estancia en UH. El símbolo (*) indica diferencias estadísticamente significativas.

A las 56 horas, en el grupo control el mayor porcentaje correspondió al alivio moderado (57,7%) y ningún paciente estuvo sin dolor, en cambio en el grupo fentanilo T predominó el alivio bueno (60%) y hubo un 24% de pacientes sin dolor ($p=0,001$).

A las 68 h predominó el alivio moderado (57,7%) en el grupo control, mientras que en el grupo fentanilo T, un 48% de los pacientes tuvieron alivio bueno y se mantuvo el porcentaje (24%) de pacientes sin dolor ($p=0,009$).

Durante la estancia en UH, el grupo fentanilo T tuvo menor intensidad de dolor al ingreso en UH, a las 44 h valorado por EVA R y ECN, y además a las 68 (ECN). No se observaron diferencias entre grupos mediante la valoración por EVA M. La evolución del alivio del dolor fue significativamente mejor en el grupo fentanilo T, en todas las evaluaciones.

Comparación de la intensidad del dolor al alta de URPA y al ingreso en UH (32 h), (Tabla 18). Se deseaba evaluar si el cambio de lugar, la movilización de la cama u otros factores, modificaban la intensidad del dolor.

Al ingreso en UH se produjo una variación al alza del dolor. El incremento del EVA R no fue significativo en ningún grupo (control $p=0,507$ y fentanilo T

$p=0,089$) mientras que el EVA M identificó diferencias significativas en ambos grupos, siendo la media en el grupo control de 3,8 a las 32 h y 5 al ingreso en UH ($p=0,013$), y en el grupo fentanilo T de 2,4 a las 32 h y 4,5 al ingreso en UH ($p=0,001$).

Variación de la intensidad del dolor en UH

Durante la estancia en UH, **la comparación de la intensidad del dolor de cada registro respecto al anterior** (Figura 44), mostró en el grupo control un descenso significativo ($p=0,005$) de EVA R a las 56h (2,4) respecto a las 44 h (3,2). EVA M se incrementó ($p=0,001$) a las 44 h (5,6) con respecto a las 32h (3,8), y descendió de manera significativa ($p=0,001$) a las 56 h (4,3) respecto a las 44 h (5,6).

En el grupo fentanilo T la intensidad del dolor no mostró cambios significativos durante la estancia en UH ya que la comparación de cada registro con el anterior no mostró diferencias, en EVA R; mientras que EVA M experimentó incremento ($p=0,001$) a las 44 h (4,5) respecto a las 32 h (2,4), en los siguientes registros se observa estabilidad respecto al anterior.

La valoración (Figura 47) mediante la ECN, indica que hubo reducción del dolor a las 56 h ($p=0,002$) respecto al registro anterior, en el grupo control; sin ser las variaciones del grupo fentanilo T significativas en ningún registro realizado en UH. La evolución de ECAD no muestra variación durante la estancia en UH. En los pacientes del grupo fentanilo T fue superior la sensación de alivio del dolor que en los del control.

Valoración de la PID en UH

Se calcularon los valores de PID en UH tomando la referencia del dolor al ingreso en URPA (Tabla 21). Entre ambos grupos, no existieron diferencias en la PID valorada por EVA R. La PID evaluada por EVA M mostró diferencias a las 56 h ($p=0,017$) y 68 h ($p=0,018$). Los valores de PID fueron superiores en el grupo control, indicativos de mayor reducción del dolor en estos registros ya que el número de EVA M que servía de referencia era más elevado. Los resultados de PID, utilizando la ECN, también mostraron diferencias entre grupos a las 56 h ($p=0,007$) y a las 68 h ($p=0,004$).

En el grupo fentanilo T, la efectividad del tratamiento analgésico ha

experimentado una reducción en UH al comparar con URPA (Tabla 21): En URPA no existía diferencia entre grupos que si se observa en UH al hacer la valoración por EVA M y ECN, a las 56 y 68 h. Aún así, los valores medios absolutos de dolor eran inferiores en el grupo fentanilo T que en el control.

En ninguna valoración de PID, según las diferentes escalas, se han observado resultados negativos que habrían sido indicativos de ineficacia analgésica.

4.6.3. Requerimientos analgésicos en UH

Se analiza el consumo de analgésicos durante las 40 h del estudio que transcurrieron en UH (desde las 32 hasta las 72 h). En UH, existió diferencia ($p=0,001$) en los analgésicos auto-administrados y solicitados por ambos grupos (Tabla 25). No precisaron analgésicos el 24 % de los pacientes del grupo fentanilo T. La mayoría de los pacientes (52%) en el grupo fentanilo T precisaron sólo el ketorolaco de la PCA, mientras que fueron un 11,5% en el grupo control. En el grupo control la mayoría (88,5%) de los pacientes precisaron la asociación de Ketorolaco-tramadol, y sólo un 24% en el grupo fentanilo T. Ningún paciente, de ambos grupos, precisó morfina en UH.

Tabla 25. Descripción de los tratamientos analgésicos en UH (32-72h)

Analgésicos 32-72h	Control n=26	Fentanilo T n=25	p
Sin analgésicos	0 (0,0%)	6 (24,0%)	0,001
Ketorolaco PCA	3 (11,5%)	13 (52,0%)	
Ketorolaco + Tramadol	23 (88,5%)	6 (24,0%)	
Ketorolaco +Tramadol+ Morfina	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Sin analgésicos indica los pacientes que no utilizaron la PCA ni solicitaron analgesia de rescate. Se muestra el número de pacientes y el porcentaje (%) sobre el total que recibieron un determinado tratamiento analgésico. Análisis estadístico, prueba exacta de Fisher.

Analgésicos administrados en UH

El estudio finalizó a las 72 h de la colocación del parche, en ese momento fueron retirados el parche y la PCA de ketorolaco.

A continuación, se muestran las dosis de analgésicos requeridas durante las 40 h de estancia en UH. El grupo control se administró ketorolaco $62,7\pm 28,8$

mg y tramadol 336 ± 226 mg, que transformados en equivalentes de morfina son $54,5 \pm 25,3$ mg. El grupo fentanilo T precisó $32,7 \pm 33,6$ mg de ketorolaco y $50,3 \pm 103,1$ de tramadol, convertido en equivalentes de morfina es $15,9 \pm 25,3$ mg (Figura 54). Han sido diferentes ($p=0,001$) las cantidades de analgésicos de ambos grupos: ketorolaco, tramadol y los equivalentes de morfina, expresados en mg.

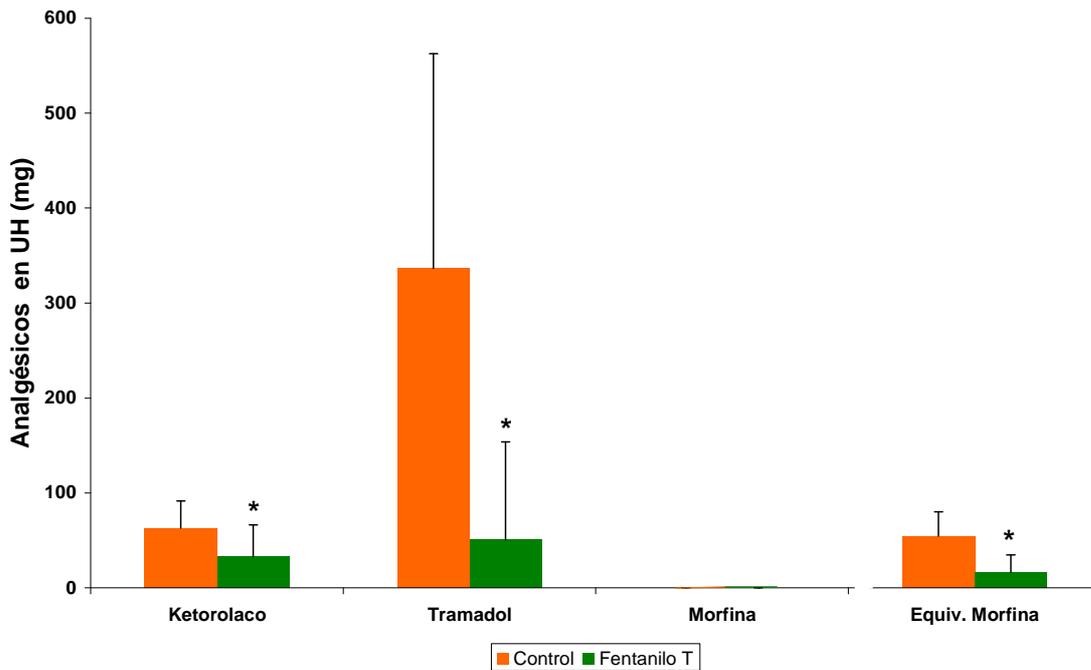


Figura 54. Requerimientos de ketorolaco (PCA) y tramadol en UH. Se muestran las dosis medias y la desviación típica (líneas verticales) de analgésicos, en mg, en UH (40 h), desde el ingreso a las 32 h hasta el fin del estudio a las 72 h. El símbolo (*) indica diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$, t de Student).

En la Tabla 26 se presentan las dosis corregidas por el tiempo (mg/h). La dosis de ketorolaco auto-administrada fue 1,5 mg/h y 0,8 mg/h en los grupos control y fentanilo T respectivamente ($p=0,001$). El grupo control precisó 8,4 mg/h de tramadol y el fentanilo T 1,2 mg/h ($p=0,001$). En UH no fue necesaria la administración de morfina.

La conversión de ambos analgésicos, en equivalentes de morfina, muestra que fueron superiores ($p=0,001$) las dosis de analgésicos en el grupo control (1,3 mg/h) que las del grupo fentanilo T (0,3 mg/h). El grupo fentanilo T, ha conseguido una reducción de los analgésicos de rescate del 72%, en UH.

Tabla 26. Dosis de analgésicos requeridas en UH (32-72h)

Analgésicos	Control n =26	Fentanilo T n =25	p
Ketorolaco (PCA) mg/h	1,5±0,7	0,8±0,8	0,001
Tramadol mg/h	8,4±5,6	1,2±2,5	0,001
Morfina mg/h	0	0	-
Equivalentes morfina mg/h	1,3±0,6	0,3±0,4	0,001
µg/kg/h	18,3±9,4	5,1±6,2	0,001

Se muestran los valores medios \pm desviación típica de las dosis de analgésicos administrados en UH (40 h). La conversión de las dosis de ketorolaco y tramadol en equivalentes de morfina se describe en Método. Comparación estadística entre grupos mediante la t de Student.

Hemos calculado los equivalentes de morfina de cada grupo, corregidos por el peso y tiempo. Fueron $18,3\pm 9,4$ µg/kg/h en el grupo control y $5,1\pm 6,2$ µg/kg/h en el fentanilo T, resultaron significativamente inferiores ($p=0,001$) en el grupo fentanilo T (Tabla 26 y Figura 55).

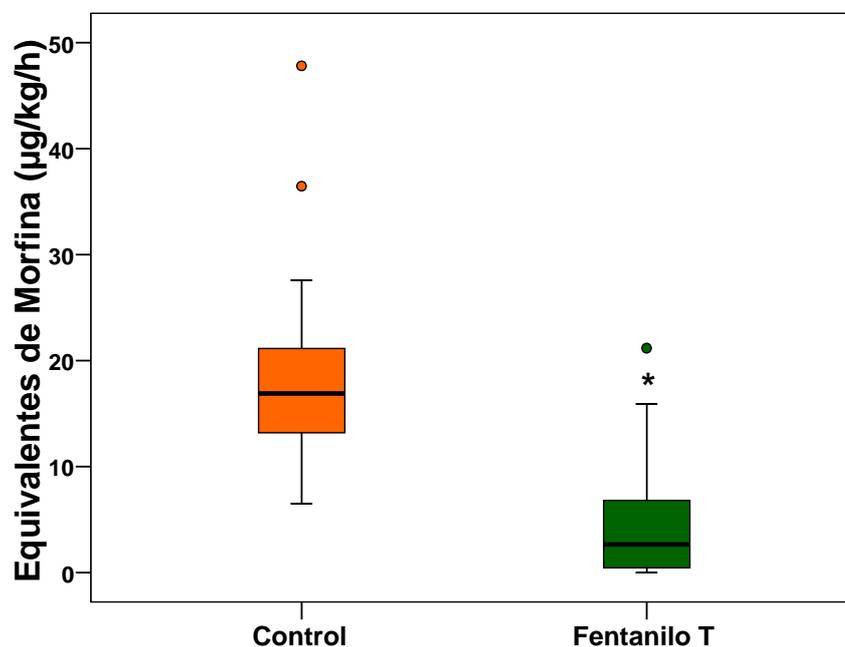


Figura 55. Consumo de analgésicos en UH expresados en equivalentes de morfina Se muestran las medianas, los cuartiles 25 y 75, las barras verticales son $C_{75}+1,5*$ amplitud intercuartílica y $C_{25} - 1,5*$ amplitud intercuartílica, los valores atípicos y extremos (representados por círculos). El (*) indica diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p<0,001$) según el test de Student.

4.7. Resumen de los requerimientos totales de analgésicos (URPA + UH)

La dosis total de analgésicos administrados durante todo el proceso (incluyendo el bolo de ketorolaco intraoperatorio), en equivalentes de morfina, fue $101,0 \pm 31,9$ mg en el grupo control y $39,2 \pm 28,1$ mg en el grupo fentanilo T ($p=0,001$). En la Tabla 27 se detalla, separadamente, el consumo total de cada fármaco.

La dosis total de analgésicos, en equivalentes de morfina y corregida por el tiempo (59 h), fue $1,7 \pm 0,5$ mg/h en el grupo control y $0,6 \pm 0,5$ mg/h en el grupo fentanilo T ($p=0,001$).

Durante el postoperatorio, el grupo fentanilo T ha conseguido reducir la utilización de analgésicos en un 60%.

Tabla 27. Dosis totales analgésicos

Analgésicos Totales	Control n =26	Fentanilo T n =25	p
Ketorolaco (PCA) mg	133,3± 44,8	82,6± 48,7	0,001
Tramadol mg	548,0±247,5	115,7±159,4	0,001
Morfina mg	1,7± 2,7	-	-
Equivalentes morfina mg	101,0± 31,9	39,2± 28,1	0,001

Se muestran los valores medios \pm desviación típica de las dosis de analgésicos administrados. La conversión de las dosis de ketorolaco y tramadol en equivalentes de morfina se describe en Método. Comparación estadística entre grupos mediante la t de Student.

La Figura 56 es la representación del consumo total de analgésicos, en URPA, UH e incluye el bolo de ketorolaco administrado en quirófano.

En la figura se puede observar una mayor distancia intercuartílica (cuartil $_{75}= 58$ y cuartil $_{25}= 17,6$) de 40,4 y una distribución asimétrica en los valores del grupo fentanilo T, con aproximación de la mediana (30,6) al cuartil 25; en el grupo control la diferencia intercuartílica (cuartil $_{75}=113,5$ y cuartil $_{25}=79,8$) es de 33,7 con una mediana (95,6) que indica simetría; se observan valores atípicos en el grupo control.

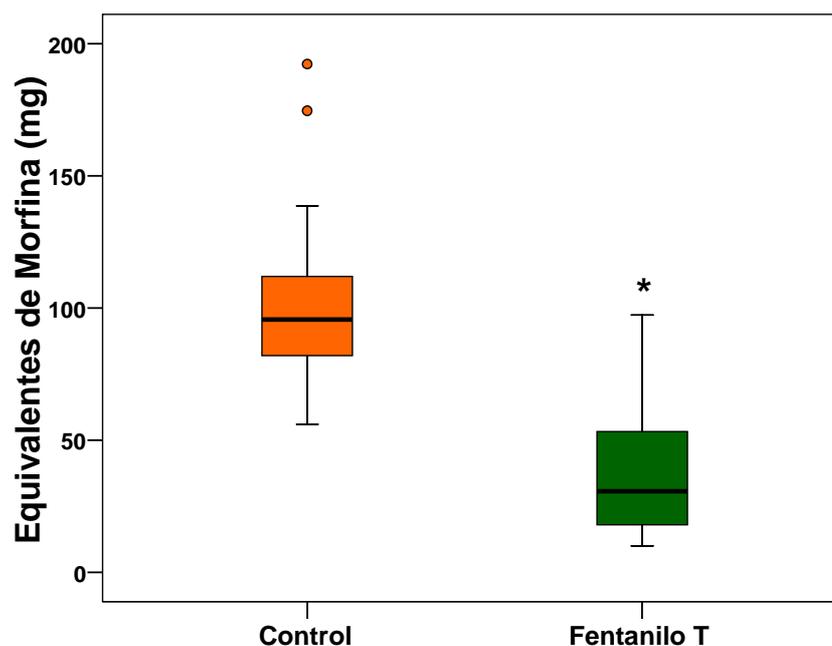


Figura 56. Consumo de analgésicos totales postoperatorios (Q+URPA+UH) expresados en equivalentes de morfina. Se muestran las medianas, los cuartiles 25 y 75, las barras verticales son $C_{75}+1,5*$ amplitud intercuartílica y $C_{25}-1,5*$ amplitud d intercuartílica. Los valores atípicos y extremos (representados por círculos). El símbolo (*) indica diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p<0,001$) según la t de Student.

4.8. Efectos indeseables

En cada registro se anotaron las incidencias ocurridas desde el anterior.

En la primera hora en URPA, el efecto indeseable más relevante fue el **temblor**, con mayor incidencia ($p= 0,001$) en los pacientes del grupo control (88,5%) que en el grupo fentanilo T (30,8%). A las 16 h, se había reducido drásticamente la incidencia de temblor (3,8%) que era igual en ambos grupos, desapareciendo el temblor en los siguientes controles de URPA y UH.

Las náuseas (Tabla 28), durante la primera hora en URPA afectaron al 26% de los pacientes en el grupo fentanilo T y al 11,5% en el grupo control, sin diferencia significativa ($p=0,159$). Durante el periodo de seguimiento en URPA (un total de 18 horas), los pacientes del grupo fentanilo T presentaron una mayor incidencia de náuseas en todos los tiempos de evaluación, aunque la diferencia con el grupo control fue estadísticamente significativa únicamente a las 16h ($p=0,023$). En UH, la incidencia de náuseas en el grupo control fue de un 3,8% a las 44 y 56 h, sin náusea al ingreso en UH y a las 68 h. En el grupo

fentanilo T un 26,9% de pacientes tuvo náuseas al ingreso en UH, un 34,6% a las 44 h, un 23,1% a las 56 h y un 7,7% a las 68 h. Las diferencias entre grupos fueron significativas al ingreso UH ($p=0,010$) y a las 44 h ($p=0,005$), (Figura 57). En el grupo fentanilo T, la mayor incidencia de náuseas se observó a las 44 h, coincidiendo con el inicio de la ingesta oral en UH; los pacientes en URPA únicamente recibían sueroterapia.

El tratamiento antiemético administrado a los pacientes con náusea resultó efectivo para reducir la incidencia de vómito.

En la primera hora en URPA, en el grupo control ningún paciente **vomitó** (Tabla 28), mientras que en el grupo fentanilo T vomitaron dos (7,6%) pacientes, uno con vómito aislado y otro repetido, sin que ningún paciente presentase vómitos frecuentes ni incoercibles ($p=0,49$). En el seguimiento en URPA, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de vómito. A las 16 h vomitaron tres (11,5%) pacientes del grupo fentanilo T, ninguno del control ($p=0,235$). A las 24 y 32 h, en ambos grupos hubo dos (7,7%) pacientes con vómito ($p=1$).

En UH, no se produjeron vómitos en ningún paciente del grupo control. En el grupo fentanilo T hubo una incidencia de vómito del 11,5% al ingreso en UH y a las 44 h, y del 3,8% a las 56 y 68 h, sin que fueran significativas las diferencias entre grupos (Figura 57).

Sin observarse **prurito** en la primera hora en URPA, apareció en un (3,8%) paciente de cada grupo a las 16 h. A las 24 h no había prurito en el grupo control, mientras que 3 (11,5%) pacientes del fentanilo T sí tuvieron prurito. En los siguientes registros, el prurito del grupo control permaneció estable afectando a un paciente (3,8%), mientras que aumentó progresivamente en el grupo fentanilo T, a las 32 h afectó a 8 (30,8%) pacientes, a las 44 h a 9 (34,6%), a las 56 h a 10 (38,5%), e inició su reducción a las 64 h en que tuvieron prurito 4 (15,4%) pacientes. Las diferencias entre grupos fueron significativas a las 32 h ($p=0,024$), a las 44 h ($p=0,005$) y a las 56 h ($p=0,002$), pero no a las 68 h (Figura 56), en que se había reducido notablemente.

El prurito no precisó tratamiento ya que los pacientes manifestaron esta sensación sólo al ser interrogados.

Tabla 28. Efectos indeseables en el postoperatorio

Efectos indeseables	13 h (Ing URPA)			16 h		
	C n=26	FT n=26	p	C n=26	FT n=26	p
Nausea	3(11,5%)	7(26,9%)	0,159	0 (0,0%)	6(23,1%)	0,023
Vómito	0 (0,0%)	2 (7,7%)	1	0 (0,0%)	3(11,5%)	0,235
Prurito	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,235	1 (3,8%)	1 (3,8%)	1
Temblor	23(88,5%)	8(30,8%)	0,001	1 (3,8%)	1 (3,8%)	1

Efectos indeseables	24 h			32 h		
	C n=26	FT n=26	p	C n=26	FT n=26	p
Nausea	3(11,5%)	7(26,9%)	0,291	0 (0,0%)	3(11,5%)	0,235
Vómito	2 (7,7%)	2 (7,7%)	1	2 (7,7%)	2 (7,7%)	1
Prurito	0 (0,0%)	3(11,5%)	0,235	1 (3,8%)	8(30,8%)	0,024
Temblor	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-

Efectos indeseables	Ingreso UH (32 h)			44 h		
	C n=26	FT n=26	p	C n=26	FT n=26	p
Nausea	0 (0,0%)	7(26,9%)	0,010	1 (3,8%)	9(34,6%)	0,005
Vómito	0 (0,0%)	3(11,5%)	0,235	0 (0,0%)	3(11,5%)	0,235
Prurito	1 (3,8%)	8(30,8%)	0,024	1 (3,8%)	9(34,6%)	0,005
Temblor	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-

Efectos indeseables	56 h			68 h		
	C n=26	FT n=25	p	C n=26	FT n=25	p
Nausea	1 (3,8%)	6(23,1%)	0,099	0 (0,0%)	2 (7,7%)	0,490
Vómito	0 (0,0%)	1 (3,8%)	1	0 (0,0%)	1 (3,8%)	1
Prurito	1 (3,8%)	10(38,5%)	0,002	1 (3,8%)	4(15,4%)	0,350
Temblor	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-

Se muestra el número y porcentaje de pacientes (%) que presentan un determinado efecto indeseable en las evaluaciones. C= Control y FT=Fentanilo T. Análisis estadístico prueba exacta de Fisher.

En ningún caso se observó en URPA depresión respiratoria (FR < 8 resp/min, VM < a 6 litros min y Sat O₂ < a 90% durante más de un minuto; Ver Método 3.4.5). A las 46 h se observó un paciente que sólo respondía a estímulos intensos (Ramsay 5), con FR 7 resp/min y Sat O₂ < a 90%. Se decidió retirar el parche transdérmico, que resultó ser de fentanilo, y administrar naloxona.

Este paciente no tuvo ningún otro efecto indeseable. A partir de ese episodio fue excluido del estudio, reduciéndose la “n” del grupo fentanilo T a 25.

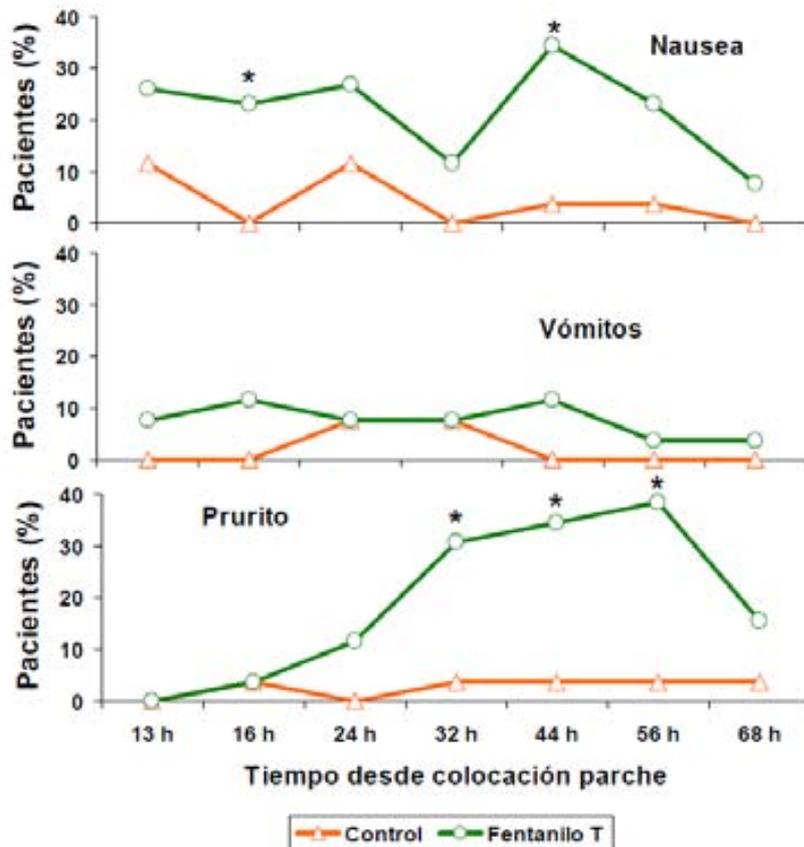


Figura 57. Efectos indeseables en el periodo postoperatorio. Se muestra el porcentaje (%) de pacientes que presentaron un determinado efecto adverso en los distintos tiempos de evaluación después de la cirugía. El símbolo (*) indica diferencias significativas entre los grupos (prueba exacta de Fisher).

También se observaron otros efectos indeseables con baja incidencia:

Al ingreso en URPA, un paciente del grupo control presentó agitación asociada a dolor intenso, se resolvió mediante la administración de analgésicos. En el grupo fentanilo T un paciente refirió sensación de mareo que no requirió tratamiento. En URPA, hubo algún caso aislado de hipo, vértigo, miedo, agitación y globo vesical. En UH, en ambos grupos se registraron otros efectos indeseables tales como miedo, ansiedad, mareo, agitación, edema palpebral, boca seca, disestesias, cefalea y sensación de vértigo. Dada la baja incidencia de estos efectos, no ha sido posible su evaluación estadística.

Evaluamos también el número de efectos indeseables presentes en un mismo paciente. Observamos que en el grupo control, 2 (7,7%) pacientes no tuvieron efectos indeseables, 15 (57,7%) pacientes tuvieron uno, 6 (23,1%) pacientes presentaron dos y 3 (11,5%) pacientes tuvieron tres o más. En el grupo

fentanilo T, hubieron 2 (7,7%) pacientes sin efectos indeseables, 4 (15,4%) pacientes tuvieron uno, 7 (26,9%) pacientes manifestaron dos y 13 (50%) pacientes presentaron tres o más efectos indeseables ($p=0,003$). Observamos que lo más frecuente fue hallar tres efectos indeseables por paciente en el grupo fentanilo T y un solo efecto indeseable en el grupo control.

La incidencia de efectos indeseables fue superior en el grupo fentanilo T.

4.9. Retirada parche y fin del estudio. Protocolo de analgesia una vez finalizado el estudio

Los parches se retiraron a las 72 h de su aplicación y simultáneamente se suprimió la PCA endovenosa de ketorolaco, finalizando en ese momento el estudio. Se indicó una nueva pauta de analgesia postoperatoria, fue la pauta de dolor moderado del protocolo de cirugía de columna, basado en la administración de ibuprofeno 600 mg por vía oral cada 6 h y tramadol 100 mg i.v. a demanda, si persistiera el dolor se administraría 3 mg de morfina por vía subcutánea. Ocho horas después de la retirada del parche (80 h desde su aplicación), se hizo el último registro de constantes y efectos indeseables.

A las 80 h las constantes fueron similares en ambos grupos (Tabla 29), con la única diferencia en la FR que fue inferior en el grupo fentanilo T (15,5 resp/min) respecto al control (17,4 resp/min), diferencia estadísticamente significativa ($p=0,028$) pero sin relevancia clínica.

El objetivo de la comparación entre los registros de las 68 h (último con el parche) **y a las 80 horas** (8 horas después retirada del parche) fue evaluar si la supresión del tratamiento produjo alteraciones en la constante vitales u otros efectos indeseables (Tablas 17 y 29). A las 80h se observó una reducción significativa de la FC en ambos grupos (control 80 lat/min y fentanilo T 79 lat/min) con respecto a la evaluación de las 68 h (control 84 lat/min y fentanilo T 84 lat/min), ($p= 0,004$ para el control, $p= 0,025$ el fentanilo T) variaciones que no tuvieron relevancia clínica. La PAM del grupo control que a las 68 h fue de 92 mmHg se redujo a 85 mmHg a las 80 h ($p=0,001$). En el grupo fentanilo T, la PAM se mantuvo estable ($p=0,128$), ya que a las 68 h fue de 84,8 mmHg y a las 80 h de 87,7 mmHg

Tabla 29. Constantes vitales después retirada parche fentanilo (80h)

Constantes 80 h	Control n=26	Fentanilo T n=25	p
FC (lat/min)	80,5± 8,0	79,8±10,7	0,794
PAM (mm Hg)	85,5± 9,4	87,7± 9,7	0,407
Sat O ₂ (%)	96,2± 2,0	96,1± 2,0	0,925
FR (resp/min)	17,4± 2,9	15,5± 3,0	0,028
VM (L)	10,7± 4,7	10,2± 5,4	0,727
Ramsay (1/2/3/4/5/6)	1/25/0/0/0/0	0/24/1/0/0/0	1

Se muestran los valores medios ± desviación típica de los grupos del estudio. Análisis estadístico t de Student, excepto en la descripción categórica del Ramsay (prueba exacta de Fisher).

La FR descendió significativamente en el grupo control ($p=0,012$) a las 80 h (17,4 resp/min) con respecto a las 68 h (18,9 resp/min); no se observó variación en el grupo fentanilo T ($p=0,329$) a las 80 h (15,5 resp/min) respecto a las 68 h (16,3 resp/min). El VM en el grupo control experimentó un incremento ($p=0,03$) a las 80 h (10,7 L) respecto a las 68 h (9,8 L), mientras que en el grupo fentanilo T la variación ascendente de las 80 h (10,2 L) no fue significativa ($p=0,208$) respecto a las 68 h (9,1 L).

No existieron diferencias en la evaluación de la sedación en el grupo control ($p=1$), mientras que en el grupo fentanilo T se redujo el número de pacientes con somnolencia ($p=0,043$).

Al comparar las constantes vitales registradas a las 80 h y a las 68 h, observamos pequeñas variaciones en las constantes vitales que carecen de relevancia clínica. Hubo reducción de la somnolencia en el grupo fentanilo T.

La comparación de las constantes de las 80 h y las basales (Tablas 11 y 29), tenía por objetivo valorar si se había producido la normalización de las constantes hemodinámicas y respiratorias una vez finalizado el estudio. En ambos grupos existió estabilidad de la FC, siendo en el grupo control de 77 lat/min basal y 80 lat/min a las 80h ($p=0,238$); en el grupo fentanilo T la FC basal fue de 73 lat/min y de 79 lat/min a las 80 h ($p= 0,07$).

En ambos grupos se observó un descenso de la PAM: en el grupo control la PAM basal fue de 93 mm Hg y a las 80 h de 85,5 ($p=0,001$), en el grupo

fentanilo T la PAM basal fue de 95 mm Hg y a las 80 h de 87 ($p=0,014$), sin que existieran consecuencias clínicas por estar todos los valores dentro de los límites de la normalidad.

A las 80 h, la FR en el grupo control se incrementó significativamente ($p=0,028$), con una frecuencia basal de 15,3 resp/min y a las 80 h de 17,4 resp/min. Se mantuvo estable ($p=0,754$) la FR en el grupo fentanilo T, con una frecuencia basal de 15,3 resp/min y 15,5 resp/min a las 80 h. El aumento del VM en el grupo control fue marginalmente significativo ($p=0,057$) ya que el volumen basal fue 8,2 litros y a las 80 h 10,7 litros. En el grupo fentanilo T hubo un incremento del VM claramente significativo ($p=0,037$), ya que el volumen basal de 7,8 litros a las 80 h fue de 10,2 litros. En ambos grupos la SatO_2 se mantuvo estable (96%).

A las 80h, no se observó sedación significativa ni cambios en la conciencia en ninguno de los grupos, aunque hubo un paciente agitado en el grupo control y un paciente somnoliento en grupo fentanilo T.

A las 80 h respecto a las constantes basales, se apreció descenso de la PAM en los pacientes de ambos grupos, sin relevancia clínica (variación inferior al 20%). Un incremento significativo de la FR en el grupo control y del VM en el grupo fentanilo T.

Valoración del dolor y efectos indeseables post-tratamiento

A las 80 h, la comparación de la intensidad y alivio del dolor **entre ambos grupos** (Tabla 30) no mostró diferencias significativas en todos los métodos de valoración. Comentamos que después de la retirada del parche, un paciente del grupo fentanilo T tuvo dolor muy intenso (ECN) y no notaba alivio del dolor (ECAD).

La comparación de la intensidad del dolor **entre las 68h y 80h** (Tablas 18 y 30) se realiza para evaluar si la supresión del tratamiento ha ocasionado crisis de dolor. Observando en el grupo control una EVA R a las 80 h (2,1) significativamente inferior ($p=0,024$) que a las 68 h (2,7). En el grupo fentanilo T no se apreció un cambio significativo ($p=0,871$), entre las 80 h (2,4) y las 68 h (2,2). No se observaron variaciones en EVA M, entre los dos tiempos de evaluación, en el grupo control ($p=0,074$) ni en el grupo fentanilo T ($p=0,284$).

Tabla 30. Intensidad del dolor después de la retirada del parche (80 h)

80h	Control n=26	Fentanilo T n=25	p
EVA R	2,1±1,8	2,4±2,3	0,633
EVA M	4,0±2,0	4,0±2,5	0,986
ECN (0/1/2/3/4)	2/9/15/0/0	5/9/9/1/1	0,271
ECAD (0/1/2/3)	0/10/13/3	1/3/14/7	0,077

EVA= escala visual analógica (0-10) en reposo (R) y movimiento (M). ECN= escala categórica numérica (0-4) y ECAD= escala categórica de alivio del dolor (0-3). En EVA se muestran los valores medios \pm desviación típica; comparación mediante la t de Student. En las escalas categóricas se indica el número de pacientes en cada nivel; valoración estadística mediante la prueba exacta de Fisher.

A las 80 h desde la colocación del parche, los efectos indeseables se habían reducido substancialmente, persistiendo algún caso de náusea y vómito (3,8%) en el grupo fentanilo T; también observamos prurito (3,8%) en ambos grupos. Se registraron algunos efectos indeseables menores (disestesia, edema palpebral) que podrían no estar relacionados con el protocolo analgésico del estudio.

Globalmente el dolor se mantuvo estable, con una reducción de EVA R en el grupo control, manteniéndose estable en el grupo fentanilo T. Notable reducción de los efectos indeseables.

4.10. Encuesta fin de tratamiento. Recuerdo intra- operatorio, calidad del sueño y de la analgesia. Tiempo de hospitalización

Ocho horas después de la retirada del parche de fentanilo, al cuarto día del postoperatorio, se hizo una encuesta a los pacientes. Se valoraron tres aspectos, el recuerdo intraoperatorio, la calidad del sueño nocturno y la percepción del paciente del tratamiento analgésico (Tabla 31).

Durante la anestesia general, si la profundidad de la hipnosis no es suficiente, los pacientes pueden percibir algunas sensaciones como ruidos o palabras que pueden ser recordadas en el postoperatorio ("recuerdo intraoperatorio"). Todos los pacientes, de ambos grupos, negaron tener algún recuerdo intraoperatorio. En nuestro estudio, además interesaba conocer alguno de los

primeros recuerdos del despertar de la anestesia, esta segunda pregunta obligaba a evocar el perioperatorio, por si surgía algún recuerdo que se pudiera relacionar con la fase anestésica. Se preguntó a los pacientes por el lugar en que se encontraban en el momento de despertar. La gran mayoría de pacientes (96,2% grupo control y 84,6% grupo fentanilo T) refería haberse despertado en la sala de reanimación (URPA), con una pequeña proporción que recordaba haber despertado en el quirófano (3,8% grupo control y 15,4% grupo fentanilo T), sin diferencias significativas entre grupos ($p=0,347$).

Tabla 31. Encuesta final

Parámetros valorados		Control n=26	FentaniloT n=25	p
Recuerdo Intraoperatorio	Sí	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1
	No	26 (100%)	25 (100%)	
Primer recuerdo	Quirófano	1 (3,8%)	4(15,4%)	0,347
	Reanimación	25(96,2%)	21(84,6%)	
Calidad Sueño en URPA	Despertar por dolor	11(42,3%)	0 (0,0%)	0,001
	Despertar otros motivos	12(46,2%)	13(52,0%)	
	Dormir bien	4(11,5%)	12(48,0%)	
Calidad Sueño en UH	Despertar por dolor	11(42,3%)	0 (0,0%)	0,001
	Despertar otros motivos	7(26,9%)	12(48,0%)	
	Dormir bien	8(30,8%)	13(52,0%)	
Valoración Analgesia	Mala	1 (3,8%)	0 (0,0%)	0,301
	Aceptable	6(23,1%)	2 (8,0%)	
	Buena	11(42,3%)	12(48,0%)	
	Muy Buena	8(30,8%)	11(44,0%)	
Repetir misma Analgesia	Sí	22(84,6%)	21(84,0%)	1
	No	4(15,4%)	4 (16,0%)	

Se muestra el número y (porcentaje) de pacientes que indican una determinada respuesta. Análisis estadístico mediante la prueba exacta de Fisher.

Debido a que el dolor intenso interfiere con el sueño fisiológico, se evaluó, si la analgesia recibida fue suficiente para conciliar el sueño nocturno, durante las tres primeras noches del postoperatorio, en URPA y UH. Se proponían tres opciones de respuesta: si despertaban por dolor, si despertaban por otros motivos o si habían podido dormir bien.

Se despertaron por dolor en URPA (primera noche del postoperatorio) el 42,3% de los pacientes, igual porcentaje (42,3%) que en UH (2^a-3^a noches) en el grupo control, ningún paciente despertó por dolor en el grupo fentaniloT, ($p=0,001$). Los pacientes que durmieron bien en URPA fueron más numerosos

en el grupo fentanilo T (48%) que en el grupo control (11,5%); lo mismo que sucedió en UH (52% en fentanilo T y 30,8% en control). En ambos grupos, un porcentaje considerable en URPA (46,2% en control y 52% en fentanilo T) y en UH (26,9% control y 48% en fentanilo T), se despertaron por otros motivos, tales como ruido, luz y toma de constantes.

Por último, se pidió a los pacientes que hicieran la valoración del tratamiento analgésico, eligiendo entre las siguientes opciones: mala, aceptable, buena o muy buena. Y en el caso “hipotético” de una nueva operación de la columna, si desearían repetir la misma analgesia.

Los pacientes del grupo control afirmaron que la analgesia había sido “buena” y “muy buena”, el 73,1% de los pacientes y en el grupo fentanilo T el 92%; un paciente en el grupo control y ninguno en el grupo fentanilo T valoró la analgesia como “mala”; la valoración de la analgesia por el paciente no mostró diferencias significativas entre los grupos ($p=0,301$). Repetirían la misma analgesia un 84% de los pacientes de ambos grupos, con un pequeño porcentaje (15-16%) que preferían una técnica analgésica convencional ($p=1$).

Tiempo de hospitalización

Los pacientes ingresaban en la tarde (18:00-19:00 h) previa al día de la cirugía. Por ello, consideramos que el tiempo de hospitalización se iniciaba el día de la cirugía, inclusive. Estuvieron ingresados un tiempo similar ($p=0,757$) los pacientes del grupo control (7,8 días) y los del grupo fentanilo T (7,5 días). Con una estancia mínima de 5 días en ambos grupos y máxima de 14 días en el control y 13 días en el fentanilo T, siendo en ambos grupos la estancia de 7 días la de mayor porcentaje, 37,5% en grupo control y 28 % en el fentanilo T (Figura 58). Un paciente del grupo control, finalizado el estudio, tuvo que ser reintervenido, por lo tanto se le excluye en esta valoración.

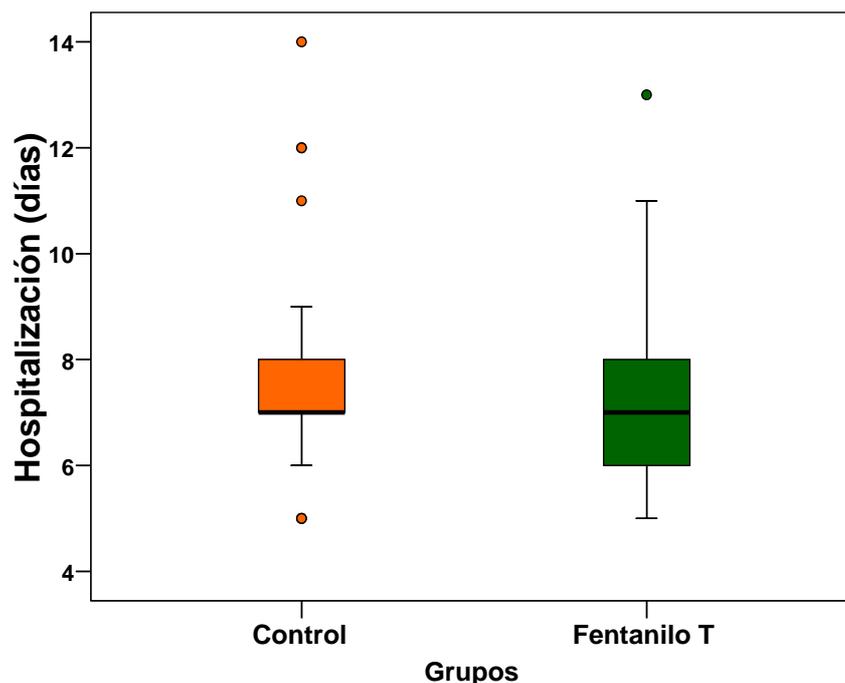


Figura 58. Tiempo de hospitalización. Se muestran las medianas, los cuartiles 25 y 75, las barras verticales son $C_{75}+1,5*$ amplitud intercuartílica y $C_{25}-1,5*$ amplitud intercuartílica. Los círculos en la parte superior indican valores atípicos y extremos. Sin diferencia significativa (t de Student).

4.11. Resumen de los resultados

El tratamiento con fentanilo transdérmico, aplicado 8 horas antes del inicio de la intervención de columna, ha reducido la dosis de propofol necesaria para abolir el reflejo palpebral. El fentanilo, a la concentración plasmática que alcanzó durante el intraoperatorio, fue insuficiente para proporcionar analgesia quirúrgica, por sí mismo, ya que el fentanilo transdérmico no ha logrado disminuir significativamente la dosis de remifentanilo intraoperatorio. Ha habido gran estabilidad hemodinámica durante la cirugía. El despertar de la anestesia ha sido más relajado, con menor incidencia de temblor y amortiguación del dolor, sin estar óptimamente controlado.

La analgesia postoperatoria, basada en la administración continua de fentanilo transdérmico, ha conseguido mejor calidad analgésica que el método convencional en URPA y en UH. La intensidad del dolor, evaluada mediante distintas escalas de analgesia, ha sido menor en el grupo del fentanilo transdérmico, incluso al hacer la valoración en movimiento. Este tratamiento ha proporcionado mayor alivio del dolor. Por todo lo descrito podemos decir que

se ha conseguido una analgesia muy efectiva y estable.

La concentración plasmática de fentanilo, en el postoperatorio, estaba en el rango adecuado para el control del dolor postoperatorio, permitiendo una reducción de los analgésicos demandados. Se ha conseguido reducir los analgésicos administrados en un porcentaje (60%) superior al que habíamos pensado.

Este tipo de analgesia ha proporcionado estabilidad cardíaca, con menor presión arterial media durante el postoperatorio. Ha tenido cierta influencia en los parámetros respiratorios ya que redujo la frecuencia respiratoria a la llegada al quirófano y durante la estancia en URPA, sin reducción en UH, manteniendo el volumen minuto y la oximetría.

Se ha observado mayor incidencia de sedación, principalmente somnolencia y/o sueño con despertar a estímulos ligeros.

La mejor calidad de la analgesia ha permitido dormir mejor por la noche.

La asociación AINE-fentanilo vía transdérmica, por ser una analgesia opioide, ha presentado efectos indeseables típicos de los opioides, como las náuseas, con una incidencia menor que en otros estudios de dolor agudo postoperatorio, ascenso del prurito hasta las 56 h. No se observó depresión respiratoria en URPA, hubo un paciente con depresión respiratoria tardía en UH que fue retirado del estudio.

5.- DISCUSIÓN

En el presente estudio, hemos evaluado la eficacia y seguridad del parche de fentanilo transdérmico cuando se utiliza en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio inducido por la cirugía de artrodesis vertebral. Los resultados muestran que una dosis de fentanilo transdérmico de 1,5 µg/kg aplicada 8 horas antes de la intervención, induce analgesia efectiva en todos los pacientes y reduce aproximadamente en un 60% los requerimientos de analgésicos durante la duración del estudio. A las dosis administradas, los niveles plasmáticos de fentanilo estuvieron dentro del rango considerado efectivo (analgésico) en el tratamiento del dolor agudo post-operatorio. La analgesia inducida por el parche de fentanilo estuvo acompañada de una disminución ligera, pero significativa, de la frecuencia respiratoria y el volumen minuto, y también de una leve sedación. Los pacientes que recibieron el parche de fentanilo mostraron además una mayor incidencia de prurito y náusea y menor temblor. Un paciente presentó depresión respiratoria tardía.

Durante la duración del estudio (72 h), los pacientes se mantuvieron estrictamente monitorizados debido a que el fentanilo es un opioide mayor y puede producir efectos indeseables graves. La peculiar farmacocinética de la vía de administración transdérmica y la falta de estudios concluyentes sobre su uso como analgésico en el periodo postoperatorio, hicieron extremar las medidas de vigilancia. De esta forma, después de la intervención, los pacientes permanecieron intensivamente controlados en la URPA, hasta 32h después de la colocación del parche. El alta a la Unidad de Hospitalización se llevó a cabo después una evaluación clínica completa e individualizada, en la que se evidenció la normalización de los parámetros respiratorios y nivel de sedación, aunque los pacientes presentaban un ligero incremento de la intensidad del dolor. Con estas condiciones clínicas se consideró que los pacientes podían ser transferidos con seguridad a la UH, donde se mantuvieron los mismos controles de valoración del dolor y las constantes vitales.

La analgesia máxima se observó a las 24 h de la colocación del parche, tiempo en que, de acuerdo a la farmacocinética reportada en la literatura, se alcanza la máxima concentración plasmática de fentanilo. En el estudio, las concentraciones

plasmáticas de fentanilo fueron analizadas a las 10 h, 16 h y 32h después de la aplicación del parche, pero estas concentraciones sólo se conocieron una vez finalizado el estudio. A las 32 h, la concentración plasmática media en nuestros pacientes fue de 1,2 ng/ml, valor que es inferior al que induce depresión respiratoria en los trabajos publicados en la literatura (que es aproximadamente de 2 ng/ml); sin embargo, la gran variabilidad interindividual de respuesta a los opioides, nos hizo extremar las precauciones.

En UH, la evolución de los parámetros clínicos mostró que el efecto analgésico del fentanilo se reducía progresivamente, coincidiendo con una menor incidencia de los efectos indeseables.

Se discuten a continuación los principales resultados del trabajo experimental, agrupados en dos apartados, los relacionados con la eficacia analgésica del parche de fentanilo y los vinculados a su seguridad.

La eficacia analgésica del fentanilo transdérmico en el periodo postoperatorio ha sido evaluada utilizando escalas de valoración de la intensidad / alivio del dolor y el consumo de analgésicos. Como elemento de comparación, hemos utilizado un grupo control en que el parche aplicado a los pacientes contenía suero fisiológico (placebo).

Utilizando las escalas de valoración del dolor hemos podido demostrar que los pacientes a los que se había aplicado el parche activo presentaban una menor intensidad de dolor en todas las valoraciones realizadas a lo largo del tiempo. Sin embargo, es importante mencionar que el protocolo analgésico aplicado a todos los pacientes que recibieron el parche placebo también proporcionó analgesia efectiva, debido a que podían administrarse ketorolaco mediante PCA endovenosa y rescates opioides (tramadol y morfina). La excepción, a la excelente analgesia obtenida en el estudio se observó durante la primera hora de ingreso en URPA, durante la cual ambos grupos mostraron una intensidad de dolor superior a la que puede considerarse adecuada ($EVA > 4$); este acontecimiento podría estar relacionado con diversas causas que se comentarán más adelante.

Para evaluar el dolor en el presente estudio, hemos utilizado dos escalas para determinar la intensidad del dolor en reposo (escala visual analógica, EVA-reposo

y escala categórica numérica, ECN), una escala de valoración del dolor en movimiento (EVA-movimiento) y una escala de valoración del alivio del dolor (escala categórica de alivio del dolor, ECAD). Aunque tanto la EVA como la ECN son capaces de establecer la intensidad del dolor, la EVA discrimina mejor el nivel del dolor porque contiene mayor número de elementos (EVA 0-10 y ECN 0-4). Todas las escalas fueron explicadas cuidadosamente a los pacientes en la visita pre-operatoria con el fin de que fueran correctamente utilizadas, siendo un criterio de exclusión del estudio la falta de comprensión de las mismas. Loos MJ y cols. 2008 observaron que ciertos pacientes tuvieron dificultad en determinar la intensidad del dolor mediante EVA, en cambio comprendieron bien la ECN, hecho que estuvo relacionado con la edad avanzada de los pacientes.

El motivo de utilizar varias escalas para valorar el dolor, ha sido establecer con precisión el efecto analgésico del fentanilo transdérmico.

Existe una cierta controversia sobre el significado de los valores numéricos asignados a los distintos niveles de dolor (leve-moderado-intenso). Jensen MP y cols. (2003) al describir el EVA (escala de 0-10 puntos) consideran que el dolor es leve cuando se alcanzan valores entre 0,5-4,4; moderado entre valores de 4,5-7,4 e intenso si son superiores a 7,4.

Diversos autores han investigado la correlación o congruencia entre los valores numéricos (EVA) y los descriptivos del dolor (ECN) intentando definir los valores límites que indican o reflejan la presencia de dolor leve, moderado o intenso. Loos MJ y cols. (2008) estiman en la ECN (escala de 4 puntos) que el dolor leve corresponde a valores entre 0,9-3,2 de EVA; el dolor moderado a 3,3-7,1 y el dolor intenso superior a 7,1 de EVA. Lund I y cols. (2005) sugieren que la correspondencia entre EVA y ECN podría variar según el tipo de dolor, incrementándose la percepción del dolor cuando es de tipo crónico, en comparación con el dolor nociceptivo. Matamalas A y cols. (2010) no encontraron correspondencia entre la ECN de cinco puntos y el EVA, en pacientes intervenidos de cirugía espinal.

En nuestro estudio, las valoraciones de la intensidad del dolor en reposo mediante EVA R y ECN, mostraron una *evolución* similar en los dos grupos, aunque no hemos realizado comparaciones entre las escalas por lo comentado anteriormente.

En el presente estudio, hemos considerado una intensidad de dolor EVA ≥ 4

como el límite que nos indicaba la necesidad de utilizar analgesia de rescate con opioides, mientras que con una intensidad EVA < 4 sería suficiente el rescate con ketorolaco mediante la bomba de PCA.

En la práctica clínica y en las publicaciones, es habitual describir la intensidad del dolor en reposo, que indica el grado de confort de los pacientes. Sin embargo, este tipo de valoración no es capaz de discriminar variaciones más sutiles de la eficacia de los distintos tratamientos analgésicos. Por otra parte, los analgésicos utilizados en el postoperatorio pueden ser eficaces para controlar el dolor en reposo e insuficientes para el dolor en movimiento, siendo preciso utilizar analgesia multimodal (que pueden incluir bloqueos) para obtener una adecuada analgesia. Respecto a los opioides mayores, como el fentanilo, consiguen una excelente analgesia para el dolor nociceptivo en reposo, pero con frecuencia son insuficientes para el control del dolor en movimiento (Breivik H y cols. 2008).

En ambos grupos, la mayor intensidad de dolor en reposo se observó al realizar el primer registro de constantes en URPA, aproximadamente 13 h después de la colocación del parche. Este hecho podría tener diversas causas: La ausencia de un efecto analgésico residual del remifentanilo, debido a su rápido metabolismo o que el remifentanilo haya originado un síndrome de abstinencia opioide agudo. También existe la posibilidad que el remifentanilo hubiera inducido una hiperalgesia postoperatoria (Angst y Clark 2006), fenómeno relacionado con la dosis de su infusión (Cabañero D y cols. 2009). Actualmente, existe controversia sobre las dosis que pueden evitar la hiperalgesia, en el hombre. Así, Salengros JC y cols. (2010) muestran que dosis de remifentanilo entre 0,05-0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ no inducen hiperalgesia, mientras que otros autores (Lahtinen P y cols. (2008) elevan las dosis a 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. En nuestro estudio, la dosis media de remifentanilo administrada durante la cirugía ha sido de 0,16 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (grupo fentanilo T) y 0,19 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (control), dosis similares a las referidas anteriormente.

Para evitar la rigidez torácica, en la inducción redujimos la dosis del remifentanilo a la mitad, administrando un bolo lento de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Aún así, no podemos descartar que se haya inducido un cierto grado de hiperalgesia, por haber administrado el remifentanilo en un menor tiempo, lo que supone un incremento de la dosis/min.

Richebé y cols. (2011) consideran que la dosis total administrada determina la

aparición de hiperalgesia; estos autores observaron una menor hiperalgesia en pacientes que recibieron una dosis total de 3,6 mg en comparación con los que recibieron 5,3 mg. En nuestro estudio, la dosis total en cada uno de los grupos no superó los 2,5 mg.

En estudios pre-clínicos se ha demostrado que la administración de N₂O reduce el efecto hiperalgésico del remifentanilo (Richebé P y cols. 2005). Chan y cols. (2011) describieron en humanos que el N₂O intra-operatorio no modificaba la intensidad del dolor durante la primera semana del postoperatorio, pero era capaz de reducir la incidencia de cronificación del dolor postquirúrgico. Por otra parte, Echevarría y cols. (2011) observaron que los pacientes que recibieron anestesia con propofol, remifentanilo y N₂O presentaban un menor grado de hiperalgesia durante las primeras 24 h del postoperatorio (18 h post-cirugía), sugiriendo un efecto beneficioso tanto del N₂O como del propofol; este estudio apoya los resultados de Singler B y cols. (2007) que demostraron que el propofol, también era capaz de ejercer un efecto *protector* de la hiperalgesia inducida por el remifentanilo, cuando se administran simultáneamente. Aunque estos resultados son esperanzadores, desconocemos de momento las dosis de propofol necesarias para poder prevenir, al menos en parte, el efecto pro-nociceptivo, hiperalgésico del remifentanilo.

No ha sido objeto de nuestro estudio valorar la hiperalgesia inducida por el remifentanilo. Sin embargo, hemos utilizado una técnica anestésica que podría haber atenuado una posible hiperalgesia opioide, ya que utilizamos propofol, N₂O y dosis de remifentanilo cercanas al límite superior de seguridad.

El factor que pensamos podría explicar mejor la elevada intensidad de dolor presentada por nuestros pacientes, transcurridas 13h desde la aplicación del parche, podría estar relacionado con una insuficiente *analgesia de transición*, debida al efecto del bolo de 30 mg de ketorolaco. A la hora del primer registro postoperatorio en la URPA (13h), los pacientes todavía no habían iniciado el tratamiento analgésico pautado para el postoperatorio (ketorolaco mediante PCA + rescate con opioides).

En esta evaluación (13h), fue posible identificar menor intensidad de dolor en el grupo fentanilo T mediante la ECN, sin embargo esta diferencia no fue observada cuando la evaluación se realizó mediante EVA R. La leve reducción en la intensidad del dolor, en los pacientes del grupo fentanilo T, probablemente sea

debida al efecto de la asociación de un opioide mayor (fentanilo) con un AINE de gran efectividad (ketorolaco), ya que consiguió un efecto analgésico ligeramente mejor al observado en el grupo control. Sin embargo, el control insuficiente del dolor a las 13 h sugiere que los niveles plasmáticos de fentanilo eran subanalgésicos, tal como muestran las concentraciones de fentanilo en plasma determinadas a las 10 y 16 h después de la aplicación del parche.

Dado que en ambos grupos el dolor tuvo una intensidad superior a 4, según EVA R, podemos deducir que la dosis de ketorolaco administrada fue insuficiente para controlar el dolor en el momento de despertar e inmediatamente después de la cirugía. La dosis de ketorolaco fue limitada a 30 mg, ya que no podíamos sobrepasar la dosis máxima de 90 mg en 24 h, debido a que el protocolo incluía la utilización de una PCA endovenosa con ketorolaco. No utilizamos un opioide en la analgesia de transición, para evitar una posible depresión en los pacientes del grupo fentanilo T. Sin embargo, es probable que la administración de 1 g de paracetamol endovenoso, conjuntamente con los 30 mg de ketorolaco antes de finalizar la cirugía, hubiera mejorado parcialmente el dolor de nuestros pacientes. Así, el método analgésico fue insuficiente para controlar de forma efectiva el dolor en los pacientes de ambos grupos, ya que durante la primera hora del postoperatorio se registraron las mayores dosis de rescate analgésico del postoperatorio.

El dolor postoperatorio fue disminuyendo progresivamente a lo largo del tiempo, observando el mejor nivel de analgesia a las 24 h, en ambos grupos. En el grupo fentanilo T, este efecto podría estar relacionado con un incremento progresivo en la concentración plasmática de fentanilo (Sandler AN y cols.1994), mientras que en el grupo control el efecto analgésico fue consecuencia del mayor consumo del ketorolaco y tramadol.

Desde la evaluación de las 32 h y hasta el final del estudio, se observa un ligero incremento del dolor, aunque ambos grupos permanecieron con niveles de analgesia adecuados. Consiguiendo el fentanilo una mayor amortiguación del dolor con valores de EVA R cercanos a 2, y un dolor leve en la ECN, mientras que en los pacientes del grupo control el EVA R se situó alrededor de 3, dolor que los pacientes catalogaron como leve (en la mayoría de controles) y moderado (puntualmente) mediante la ECN. Transcurridas 8 horas desde la supresión del parche persistía una buena analgesia en reposo.

Globalmente, los resultados de la evaluación del dolor en reposo muestran que durante todo el postoperatorio, el grupo fentanilo presentó un mejor nivel de analgesia que el grupo control; este hecho sugiere que la analgesia inducida por el fentanilo transdérmico (y una menor cantidad de ketorolaco) es superior a la inducida por la combinación de analgésicos que recibió el grupo control (tramadol + ketorolaco), aunque existió un lento y progresivo descenso del efecto analgésico del fentanilo transdérmico, en el transcurso del tiempo.

Es de gran importancia valorar la intensidad del dolor en movimiento (EVA M), ya que refleja la capacidad de recuperación activa del paciente que le permite hacer inspiraciones profundas, toser, sentarse y deambular. La valoración del dolor en movimiento es capaz de discriminar las técnicas analgésicas más eficaces. Srikandarajah S y cols. (2011), en una interesante revisión, muestran que existen escasos estudios que evalúen el dolor evocado por el movimiento y su adecuado control con las distintas técnicas analgésicas; sin embargo, a partir de la década del 2000, ha mejorado algo su control para los distintos tipos de cirugía, aunque de forma irregular y muy variable. En particular, los protocolos de “*fast track surgery*” han reportado un avance ya que el cumplimiento de los mismos obliga a valorar el dolor en movimiento (Munk S y cols. 2011; Andersen LØ y cols. 2009). Otro problema para la valoración del dolor en movimiento, es que no existe una maniobra estandarizada, como podría ser toser, caminar, una inspiración, mover una extremidad, etc., pero esto es difícil debido a las características y diferentes localizaciones de la cirugía. Curiosamente, Gottschalk A y cols. (2011) recomiendan que la valoración no se haga inmediatamente después de realizar el movimiento, debido a que los pacientes magnifican el dolor.

En nuestro estudio, la mayor intensidad de dolor en movimiento (EVA M) de todo el postoperatorio también se registró en la evaluación realizada al ingreso en URPA. Ambos grupos de pacientes mostraron un EVA M con valores superiores a 4, que según nuestro protocolo, era el valor indicativo para la analgesia de rescate con opioides. En este momento (13h), observamos que la intensidad de dolor en reposo y movimiento eran similares en el grupo fentanilo T, en cambio en el grupo control el movimiento incrementó el dolor (Tabla 18 y Figura 44), significando que el fentanilo transdérmico consiguió amortiguar parcialmente el dolor que desencadenaba el movimiento.

En el grupo fentanilo T, la intensidad del dolor en movimiento experimentó un descenso progresivo, consiguiendo controlar el dolor (inferior a 3) a las 24 y 32 h, coincidiendo con la mayor concentración plasmática de fentanilo (1,2 ng/ml). Nuestros resultados confirman los de Lehmann LJ y cols. (1997), quienes utilizando fentanilo transdérmico en el postoperatorio de cirugía abdominal, observaron que el EVA M era ≤ 4 cuando la concentración plasmática de fentanilo alcanzaba valores de 1,22 ng/ml y era > 4 a concentraciones de fentanilo de 0,98 ng/ml. De estos datos se desprende que para conseguir analgesia en movimiento es necesaria una concentración plasmática de fentanilo superior a la que se requiere en reposo (0,6 ng/ml).

A partir de este momento y hasta el final del estudio el dolor en movimiento no estuvo controlado, ya que la intensidad del dolor fue superior a 4, significando que la concentración plasmática de fentanilo se habría situado por debajo del umbral crítico para producir analgesia en movimiento. Broome IJ y cols (1995) demostraron reducción de la efectividad del fentanilo transdérmico al tercer día del tratamiento. Sandler AN y cols. (1994) observaron que se reducía la concentración plasmática de fentanilo un 33% al tercer día, pero que cuanto mayor era la dosis del parche más tiempo se retrasaba la percepción de la disminución del efecto. Así, con un parche de fentanilo de 20 cm^2 (que liberaba $50 \mu\text{g/h}$) la reducción del efecto analgésico se percibía antes que con un parche de 30 cm^2 ($75 \mu\text{g/h}$). En ambos trabajos se hacían las valoraciones del dolor únicamente en reposo. Por ser la intensidad del dolor superior en movimiento que en reposo, en nuestro estudio ha sido posible observar con antelación la reducción del efecto analgésico al valorar el dolor en movimiento.

En un pequeño inciso, comentamos que en el grupo control, administrándose ketorolaco y tramadol no se consiguió controlar el dolor en movimiento.

Después de finalizado el estudio y retirado el parche de fentanilo y la PCA de ketorolaco, la intensidad de dolor en movimiento fue similar y permaneció estable en ambos grupos, debido a la reducción fisiológica del dolor y a una menor acción del fentanilo residual.

La mayoría de estudios muestran una mayor intensidad de dolor al hacer un movimiento que en reposo, independientemente de los protocolos analgésicos utilizados. Bülow HH y cols. (1995), en pacientes intervenidos de cirugía abdominal superior, observaron dolor leve en reposo y leve-moderado en

movimiento, utilizando como analgésico principal un parche de fentanilo de 100 µg/h. También Gilron I y cols. (2005), en el postoperatorio de histerectomía abdominal, utilizando como analgésicos una PCA endovenosa con morfina, junto con gabapentina y rofecoxib sistémicos, observaron que la intensidad del dolor en reposo fue aproximadamente la mitad que al toser, sentarse o durante una espiración forzada. Otros autores como Kim MK y cols. (2007), en el postoperatorio de prótesis total de rodilla, registraron una intensidad de dolor en reposo leve y en movimiento moderada, mientras que Meissner W y cols. (2006), en intervenciones de diversas especialidades quirúrgicas (ortopedia, cirugía torácica y visceral), mostraron que la intensidad del dolor en movimiento duplicaba la intensidad en reposo durante el primer día del postoperatorio.

Sin embargo, los diferentes estudios publicados que describen el dolor en movimiento, no precisan si los pacientes incrementaron la utilización de analgésicos durante el movimiento. Un estudio interesante es el de Dobrydnjov I y cols. (2011), donde comentan que transcurridas 24 h desde de una artroplastia de rodilla, los pacientes debían realizar ejercicios de movilización pasiva; estos ejercicios son prolongados, a diferencia de los movimientos momentáneos que pueden ocurrir en el postoperatorio. Los autores observaron un incremento en la dosis de morfina administrada mediante PCA endovenosa, desde el momento en que se inició la movilización pasiva, reflejando una mayor intensidad del dolor durante el movimiento. En nuestros pacientes, no observamos un incremento en los requerimientos de analgésicos durante la evaluación de EVA M, ya que las pruebas eran de corta duración y además los pacientes advirtieron que al recuperar el reposo cesaba el dolor.

En el estudio, hemos calculado el *pain intensity difference* (PID) que muestra las diferencias entre la intensidad de dolor del primer valor registrado y los siguientes. Por ello, es un índice relativo, cuyos valores positivos indican una reducción de la intensidad del dolor, mientras que los valores negativos indican un incremento del dolor. El PID es una prueba útil para identificar la eficacia de los tratamientos analgésicos. En nuestro estudio ha mostrado que los dos tratamientos analgésicos utilizados (con y sin parche de fentanilo T) fueron efectivos, ya que la intensidad del dolor en los distintos tiempos de evaluación del estudio, fue siempre inferior al valor registrado en la primera evaluación del postoperatorio. Al hacer el análisis del PID en reposo se ha observado una buena eficacia de los

dos tratamientos a lo largo del estudio. La evaluación del PID en movimiento ha sido capaz de identificar una reducción de la eficacia, desde las 44 h hasta el final del estudio, en el grupo fentanilo T relacionada con el descenso de los niveles plasmáticos de fentanilo, como ya han descrito otros autores (Broome IJ y cols. 1995; Varvel JR y cols.1989; Sandler AN y cols. 1994).

Otro parámetro utilizado en el presente estudio, para evaluar la eficacia analgésica del parche de fentanilo, ha sido el consumo o requerimientos de analgésicos en el periodo postoperatorio. En nuestro estudio, el tratamiento analgésico del postoperatorio se inició mediante la administración de un bolo de 30 mg de ketorolaco endovenoso antes de finalizar la intervención. Después, al llegar a la URPA y siguiendo el protocolo, los pacientes se administraban ketorolaco mediante PCA endovenosa, hasta conseguir un adecuado control del dolor; si lo precisaban, recibían rescate analgésico con tramadol y morfina (ver Método). Por tanto, el periodo de tiempo en que se calcularon los requerimientos de analgésicos que recibieron los pacientes fue el comprendido entre las 13 h (ingreso en la URPA) y las 72 h, momento en que se retira el parche de fentanilo, siendo el tiempo total de valoración postoperatoria de 59 horas.

Para facilitar la comparación entre los grupos de estudio, hemos convertido las dosis de los analgésicos utilizados en *equivalentes de morfina*, según el procedimiento descrito en Métodos (3.4.5). Una dosis de 30 mg de ketorolaco logra una analgesia similar a la producida por 10 mg de morfina (Gillis y Brogden 1997), y 100 mg de tramadol inducen la misma analgesia que 10 mg de morfina, según Lehmann KA (1997) y Radbruch L y cols. (1996). Los resultados muestran que la aplicación del parche de fentanilo, ocho horas antes de la intervención, logró disminuir en un 60% las dosis totales de analgésicos administradas durante el postoperatorio, demostrando su eficacia en el tratamiento del dolor post artrodesis de columna. Tan notable reducción ha podido ser debida a la acción del fentanilo transdérmico, pero no hay que descartar que haya existido una sinergia entre el fentanilo y el ketorolaco. Se ha verificado la existencia de sinergia entre AINE y opioides (en animales, Miranda HF y cols. 2012) aunque Zelcer S y cols. (2005) afirman que no todos los AINE potencian de igual forma la acción de todos los opioides, sino que es preciso evaluar cada interacción.

Observamos que durante las primeras 19 horas del estudio (URPA), el grupo control utilizó un 50 % más analgésicos que el grupo fentanilo T (2,4 mg/h y 1,2 mg/h respectivamente, en equivalentes de morfina), mientras que en las siguientes 40 h (UH), el grupo control precisó un 76% más analgésicos que el grupo fentanilo T (1,3 mg/h y 0,3 mg/h respectivamente). La variación del consumo de cada grupo, en las primeras 19 h y las horas siguientes, muestra que hubo un mayor descenso en los requerimientos de analgésicos en el grupo fentanilo T (75%) que en el control (46%). La notable reducción en el consumo de analgésicos observada a partir de las 32 h, podría explicarse por la disminución fisiológica de la intensidad del dolor. Y además, en el grupo fentanilo T debido a que las concentraciones plasmáticas de este fármaco, habiendo alcanzado niveles de analgesia, eran bastante estables.

Los requerimientos analgésicos observados, en ambos grupos durante la primera hora del postoperatorio, fueron más elevados que en el resto del estudio, hecho que está en relación con la mayor intensidad de dolor que presentaron los pacientes inmediatamente después de la cirugía. Durante esta primera hora los pacientes podían administrarse ketorolaco mediante PCA y rescate con opioides (tramadol, morfina), según el protocolo. Hemos observado una gran diferencia en las dosis de opioides que han requerido los pacientes de ambos grupos. Así, todos los pacientes del grupo control precisaron rescate analgésico con tramadol y además el 42% de ellos requirió morfina. En el grupo fentanilo T únicamente un 42% de pacientes precisaron el rescate con tramadol y un solo un paciente necesitó asociar morfina.

Así, el 58% de los pacientes del grupo fentanilo T que no requirieron rescate analgésico durante la primera hora en URPA, obtuvieron una analgesia adecuada mediante el efecto del ketorolaco (intraoperatorio) y probablemente por la interacción con el fentanilo que en ese momento tenía unas concentraciones plasmáticas subanalgésicas (13 h post-aplicación del parche). Son unos resultados acordes a múltiples estudios que demuestran los beneficios de la analgesia multimodal, al asociar opioides y AINE en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio (De Oliveira GS Jr. y cols. 2012; Maund E y cols. 2010; Rajpal S y cols. 2010). Es evidente que no es un efecto

debido únicamente a la acción del ketorolaco, ya que su efecto analgésico fue insuficiente en los pacientes del grupo control.

Durante la primera hora del postoperatorio, la gran diferencia observada (73%) entre las dosis de opioide precisadas por ambos grupos, indican que el fentanilo transdérmico ha sido capaz de proporcionar analgesia al despertar.

Pensamos por tanto, que el efecto analgésico observado en las primeras horas del postoperatorio, se ha conseguido por haber aplicado el parche de fentanilo con la suficiente antelación para tener niveles plasmáticos efectivos una vez finalizada la intervención, o mejor dicho, por tener niveles suficientes de fentanilo ($>0,4\text{ng/ml}$ de las 10 h e $< 0,6\text{ ngde las 16 h}$) para interaccionar con el ketorolaco. Diversos autores han determinado la concentración plasmática de fentanilo, transcurridas 8 h desde la aplicación de un parche. Así, utilizando un parche de fentanilo de $100\ \mu\text{g/h}$, Varbel JR y cols. (1989) obtuvieron una concentración plasmática de $0,8\ \text{ng/ml}$ en pacientes con edad media de 45 (rango 33-57 años) intervenidos de artrodesis lumbar o cervical, mientras que Sathyan G y cols. (2005), en voluntarios jóvenes y sanos, encontraron una concentración plasmática de $0,7\ \text{ng/ml}$. Es interesante mencionar el efecto de la edad sobre las concentraciones plasmáticas de fentanilo transdérmico; así, Thompson JP y cols. (1998) investigaron la absorción transcutánea del fentanilo en individuos jóvenes (25-38 años) y mayores (64-82 años) después de la aplicación de un parche de $50\ \mu\text{g/h}$, observando que la concentración plasmática en jóvenes ($1,1\ \text{ng/ml}$) fue aproximadamente el doble que en los mayores ($0,5\ \text{ng/ml}$). Transcurridas 8 h, nuestros resultados serían $< a\ 0,4\text{ng/ml}$ de las 10 h, podrían semejarse a los observados en los pacientes mayores de Thompson.

También el momento de aplicación del parche puede ser relevante para obtener un buen perfil de eficacia/seguridad del fentanilo transdérmico. Gourlay GK y cols. (1989) colocaron el parche de fentanilo durante la inducción anestésica, mientras que otros autores (Sandler N y cols. 1994; Sevarino y cols. 1997; Thompson JP y cols. 1998) lo aplicaron dos horas antes. En estos trabajos fue necesario administrar opioides mayores al despertar de la anestesia, ya que los pacientes presentaron dolor intenso, debido a que la lenta absorción del fentanilo a través de la piel conseguía unas bajas concentraciones plasmáticas en el momento del despertar. Sin embargo,

Lehmann KA y cols. (1991) aplicaron un parche de fentanilo de 75 µg/h, ocho horas antes de cirugía urológica; en el postoperatorio, los pacientes recibieron fentanilo en PCA endovenosa hasta conseguir una analgesia adecuada. Por su parte Minville V y cols. (2008), en pacientes intervenidos de artroplastias de rodilla, aplicaron un parche de fentanilo de 50 µg/h diez horas antes de la inducción de la anestesia, complementando su efecto con morfina en el postoperatorio inmediato. Aunque, en los dos últimos estudios se utilizaron opioides mayores para complementar el efecto del fentanilo transdérmico, los autores pudieron demostrar una importante reducción en las dosis de analgésicos requeridos en el postoperatorio. Nuestros resultados confirman sus hallazgos, aunque en nuestro protocolo se quiso evitar la asociación de opioides mayores y fentanilo transdérmico, con el fin de evitar efectos indeseables graves. Aplicamos el parche de fentanilo con una antelación que suponíamos sería suficiente para conseguir niveles plasmáticos analgésicos y que podrían potenciar el efecto del AINE.

A las dosis utilizadas en nuestro estudio, el inicio del efecto se suele producir entre las 6-10 h (según tiempo demora analgesia de Introducción), por este motivo aplicamos el parche aproximadamente 8 horas antes del comienzo de la cirugía, de forma que en el momento de despertar de la anestesia se hubiera alcanzado la mínima concentración plasmática efectiva de fentanilo. Sin embargo, en el momento de despertar de la anestesia (13 h desde la colocación del parche), el dolor no estuvo completamente controlado en nuestros pacientes; este hecho probablemente esté en relación a la variabilidad interindividual que existe en la absorción del fentanilo transdérmico y a la baja dosis del bolo de ketorolaco administrado (30 mg al finalizar la cirugía) (De Oliveira GS y cols. 2012).

Durante la estancia en URPA (desde las 13h hasta las 32 h), es interesante mencionar que en el grupo fentanilo T, la mitad de los pacientes obtuvo analgesia efectiva sin necesitar opioides de rescate, únicamente utilizaron la PCA de ketorolaco y entre ellos, un 8% ni siquiera la precisaron. Desgraciadamente no se hizo un seguimiento de estos pacientes que nos permitiera determinar diferencias en sus umbrales nociceptivos, o posibles cambios genéticos que pudieran explicar la gran eficacia del fentanilo. Cabe resaltar que todos los

pacientes del grupo control precisaron rescate opiode. En conjunto, estos resultados sugieren que el fentanilo en parche, asociado a una PCA con ketorolaco, es efectivo para controlar el dolor en un 50% de los pacientes intervenidos de artroplastia de columna, mientras que la otra mitad de pacientes requiere rescate con tramadol.

Los pacientes permanecieron en la UH durante el resto del estudio (desde las 32 hasta las 72 h), pudiendo observar que en el grupo fentanilo T la mitad de los pacientes siguieron utilizando la PCA de ketorolaco sin rescate opiode, y aumentó al 24% el porcentaje de pacientes que no precisaron ningún analgésico; sin embargo, en el grupo control la mayoría (88%) de los pacientes utilizaron la asociación de ketorolaco-tramadol.

Al analizar la utilización de analgésicos en UH con respecto a la URPA, observamos, que en el grupo control las dosis consumidas o requeridas de tramadol han permanecido estables, mientras que se ha reducido la dosis de ketorolaco auto-administrada mediante PCA. En el grupo fentanilo T disminuyó el consumo de ambos fármacos. Los resultados del grupo control sugieren que, mediante un proceso de aprendizaje, los pacientes prefirieron el rescate con tramadol que auto-administrarse mayor cantidad de ketorolaco. Pensamos que la decisión de los pacientes fue acertada y que mediante el uso coherente de los analgésicos, consiguieron un grado de analgesia similar a la del grupo que recibió fentanilo transdérmico.

Nuestros resultados podrían ser en parte comparables a los obtenidos por Minville y cols. (2008), quienes utilizaron un parche de fentanilo transdérmico de 50 $\mu\text{g/h}$ (0,69 $\mu\text{g/kg/h}$) aplicado diez horas antes de la cirugía, en pacientes intervenidos de prótesis de rodilla. De forma similar a lo observado en nuestro estudio, sus pacientes presentaron el dolor más intenso del postoperatorio al despertar de la anestesia, y durante la primera hora recibieron dosis de morfina similares (3,5 mg) a los equivalentes de morfina (4,3 mg) requeridos por nuestros pacientes. Durante las siguientes 24 h, los pacientes de Minville se administraron por la PCA intravenosa una cantidad mínima de morfina (de media 0,1 mg/h), debido a que no presentaron dolor. Transcurridas 36 horas desde la aplicación del parche de fentanilo, los autores consideraron que no había justificación para mantener el tratamiento con fentanilo transdérmico, por lo que fue suprimido.

En nuestro estudio, debido al tipo de cirugía y a la persistencia del dolor, consideramos que el parche de fentanilo debía mantenerse hasta las 72h. Es probable que el dolor postoperatorio inducido por la prótesis de rodilla sea de menor intensidad al inducido por la artrodesis de columna, ya que los parches de fentanilo transdérmico utilizados por nosotros duplicaban las dosis de Minville, además fue necesario administrar mayor cantidad de analgésicos que consiguieron una menor reducción de la intensidad del dolor.

Hemos revisado las dosis de analgésicos utilizadas por otros autores en el postoperatorio de cirugía de columna, como medida indirecta de la intensidad del dolor que origina este tipo de intervención. Así, en pacientes intervenidos de laminectomía lumbar, Joshi GP y cols. (1995) mostraron un consumo total de morfina (PCA-endovenosa) de aproximadamente 90 mg en las primeras 24 h del postoperatorio (3,75 mg/h). Dosis menores fueron reportadas por Blumenthal S y cols. (2007) en pacientes post-discectomía, que utilizaron alrededor de 52 mg de morfina (2,1 mg/h, mediante PCA endovenosa) mas paracetamol, durante las primeras 24 horas del postoperatorio. Muy similares fueron los requerimientos de los pacientes de Rajpal S y cols. (2010) que se administraron por una PCA endovenosa una media de 50 mg de morfina (2 mg/h) durante las primeras 24 horas del postoperatorio de columna. En nuestro estudio, los pacientes del grupo control precisaron en equivalentes de morfina (2,4 mg/h), una cantidad inferior a la de los pacientes de Joshi y similar a los de Blumenthal y Rajpal. En estos trabajos precisaron unas dosis de morfina superiores a las del grupo fentanilo T que fue de 1,2 mg/h equivalentes de morfina, demostrando que el fentanilo transdérmico, disminuye los requerimientos de analgésicos. Las dosis de nuestro estudio se refieren a las primeras 19 h, tiempo de estancia en URPA.

En los estudios post-cirugía de columna, los requerimientos analgésicos fueron superiores a los precisados por los pacientes de Minville, confirmando que el dolor post cirugía de columna es más intenso que el de otros tipos de cirugía.

Debido a los efectos hipnótico/sedantes y analgésicos del fentanilo, hemos evaluado también los requerimientos de propofol y remifentanilo durante la inducción y mantenimiento de la anestesia quirúrgica. Es importante recordar que la inducción de la anestesia se llevó a cabo aproximadamente 8h después de la

aplicación del parche, por lo que los niveles plasmáticos de fentanilo eran sub-analgésicos (0,4 ng/ml a las 10 h). El parche de fentanilo disminuyó en un 20 % los requerimientos de propofol necesarios para conseguir el grado de hipnosis necesario para llevar a cabo la intubación endotraqueal. Estos resultados muestran que la ligera hipnosis/sedación, inducida por los niveles subanalgésicos de fentanilo plasmático, incrementa el efecto del propofol reduciendo las dosis que se requieren para eliminar el reflejo palpebral.

El número de BIS refleja el estado de conciencia del individuo, se utiliza para establecer la profundidad de la hipnosis durante las distintas fases de la anestesia quirúrgica; sin embargo no es adecuado para discriminar niveles de sedación en individuos despiertos. Durante la inducción anestésica, observamos un mayor descenso del índice BIS en los pacientes del grupo control, que guarda relación con la mayor dosis de propofol recibida. El BIS estuvo en un rango óptimo de hipnosis en ambos grupos. La intubación es un estímulo de gran intensidad, mayor aún que el de la incisión de la piel y con frecuencia origina una cierta elevación del BIS (Fernandez-Galinski S y cols. 2004). Durante la intubación, la ausencia de variación del BIS en el grupo fentanilo T (que recibió menos propofol que el grupo control) sugiere que la concentración plasmática del opioide fue suficiente para atenuar la respuesta cortical al estímulo nociceptivo. Después de la intubación, el BIS se igualó en ambos grupos, permaneciendo en un rango de hipnosis adecuada durante toda la intervención. Existe una cierta controversia acerca de si los opioides modifican o no el BIS (Fodale V y cols. 2008; Guignard B y cols. 2000). Durante el mantenimiento de la anestesia, nosotros no pudimos detectar diferencias en los valores de BIS entre los pacientes que recibieron el parche control y aquellos que recibieron fentanilo transdérmico, (Yufune S y cols. 2011).

Puesto que al transcurrir el tiempo desde la aplicación del parche de fentanilo (la noche antes de la intervención) aumenta la concentración plasmática de fentanilo, pensábamos que podrían disminuir los requerimientos de remifentanilo durante la cirugía. Sin embargo, el análisis de los resultados muestra que el consumo intraoperatorio de remifentanilo fue similar en ambos grupos, hecho que podría estar relacionado con la baja concentración plasmática detectada 10h después de la aplicación del parche (0,4 ng/ml), momento en que se estaba llevando a

cabo la intervención quirúrgica. Lehmann KA y cols. (1988) en pacientes intervenidos de ortopedia, cirugía abdominal mayor, neurocirugía, ginecología y una miscelánea de otras intervenciones, realizaron la anestesia general en que asociaban $N_2O:O_2 = 2:1$ y fentanilo intravenoso, mostraron que la mínima concentración plasmática efectiva en el intraoperatorio era de 2,6 ng/ml (con un rango entre 0,2 y 36,6 ng/ml). La gran dispersión del rango depende del dolor generado por las diferentes modalidades quirúrgicas (por ejemplo exéresis de lipoma frente a esternotomía) y las características del paciente (edad, peso, consumo de opioides y diferencias en la sensibilidad).

En nuestro estudio, si bien los requerimientos de remifentanilo fueron similares (0,19 y 0,16 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) en ambos grupos, a partir de los 75 minutos de la cirugía observamos en el grupo fentanilo T una leve tendencia descendente, sin diferencias significativas en los requerimientos de remifentanilo,

Las dosis de remifentanilo intraoperatorio administradas en nuestro estudio son similares a las utilizadas por Imani F y cols. (2006) durante una TIVA (remifentanilo 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ más propofol), en cirugía de escoliosis. Aunque la cirugía de columna induce dolor intenso, las dosis de remifentanilo utilizadas difieren notablemente de las administradas durante la cirugía abdominal, que según Hansen EG y cols. (2005) sería de aproximadamente 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, dosis que generalmente incrementan la hiperalgesia postoperatoria. No creemos que el remifentanilo haya sido problemático en nuestro estudio, ya que las dosis utilizadas no han sido elevadas. Según los resultados, la menor dosis de analgésicos postoperatorios del grupo fentanilo T están en consonancia con el efecto de dicho fármaco, pero no se podría descartar una menor necesidad debido a un efecto protector del fentanilo para reducir la hiperalgesia inducida por el remifentanilo.

Como conclusión de la eficacia analgésica del parche de fentanilo transdérmico en nuestro estudio, podemos afirmar que aplicado 8 h antes de la intervención, induce analgesia efectiva postoperatoria y un ahorro de analgésicos de aproximadamente un 60%. El fentanilo transdérmico, también disminuye los requerimientos de propofol durante la inducción anestésica, aunque no modifica los requerimientos intraoperatorios de remifentanilo. En el postoperatorio, la administración simultánea de un AINE intravenoso y fentanilo transdérmico

proporciona una mayor eficacia analgésica que la asociación de ketorolaco y tramadol, en este tipo de cirugía.

Puesto que en nuestro estudio las variaciones en los parámetros clínicos están en su mayor parte relacionados con la concentración plasmática del fentanilo, comentamos a continuación los objetivos y utilidad de las determinaciones plasmáticas realizadas. La farmacocinética del fentanilo transdérmico fue realizada y publicada por la compañía farmacéutica que lo incorporó al mercado y por otros investigadores (ver Introducción 1.9.1.). En el presente trabajo, hemos analizado tres evaluaciones que nos han servido de guía para intentar explicar los efectos beneficiosos (analgesia) e indeseables observados en los pacientes que recibieron un parche de fentanilo la noche antes de la intervención. Así, obtuvimos concentraciones plasmáticas a las 10 h (durante el intraoperatorio), a las 16 h (postoperatorio inmediato) y a las 32 h (el segundo día del postoperatorio). Curiosamente, a las 16 h se había conseguido la mínima concentración analgésica efectiva (0,67 ng/ml) para el tratamiento del dolor postoperatorio. En la siguiente evaluación a las 32 h, la concentración plasmática de 1,27 ng/ml duplicaba la anterior; según los autores que describieron la cinética, en este tiempo estaríamos en la fase de equilibrio o de estabilidad en que ya no habría un incremento en la concentración plasmática de fentanilo e incluso podría haberse iniciado un mínimo descenso.

Según hemos comentado, el mayor efecto analgésico en los pacientes del grupo fentanilo T se observó a las 24 h desde la aplicación del parche. Además, la mayoría de los parámetros clínicos evaluados también mostraron mayores cambios a las 24 h, que fueron desapareciendo a partir de las 32 h.

Nuestros resultados clínicos coinciden con el momento de la máxima concentración plasmática descrita por distintos autores. Así, tras la aplicación de un parche de 100 µg/h, Plezia PM y cols. (1989) observaron la máxima concentración (1 ng/ml) a las 22 h, mientras que Varbel JR y cols. (1989) obtuvieron una concentración máxima de 1,8 ng/ml a las 22 h. La representación de la cinética, publicada por Plezia PM y cols. (1989) y otros autores, describe una curva parabólica con un pico máximo que se alcanza alrededor de las 22 h. Nuestros resultados, permiten sugerir que la máxima

concentración plasmática se produjo alrededor de las 22-24 h y que la concentración obtenida a las 32 h (1,27 ng/ml) sería algo menor.

Comentamos, a continuación, los aspectos relacionados con la evaluación de la seguridad de la utilización del fentanilo transdérmico en la artrodesis vertebral. La evaluación se ha llevado a cabo mediante una cuidadosa observación y comparación de los efectos que induce la administración de analgésicos opioides en el peri-operatorio. Se han estimado con especial atención los parámetros respiratorios y la sedación, que son los efectos adversos que conllevan mayor peligro para el paciente; también se ha analizado la evolución de los parámetros hemodinámicos y cualquier otro efecto indeseable que pudiera aparecer durante las primeras 72 h del postoperatorio. La evaluación precisa de los parámetros clínicos en la URPA, nos permitió dar el alta a la UH a las 32 h de una forma segura, guiados por los datos clínicos que mostraban una recuperación de los parámetros respiratorios y la sedación, así como una adecuada analgesia. En la UH se mantuvieron los mismos controles de las constantes, evaluándose la evolución de los datos clínicos a lo largo del tiempo, observando una reducción progresiva de la analgesia y de los efectos adversos al transcurrir el tiempo, y al finalizar el protocolo a las 72 h.

Los opioides, actúan sobre los centros bulbo-espinales de la respiración, reduciendo su sensibilidad al incremento de CO_2 , cuya consecuencia es la disminución de la FR y el VM. Es un efecto dosis dependiente, ya que pequeñas dosis no suelen ocasionar modificaciones significativas de la respiración, que sí originan dosis más elevadas. Todos los opioides mayores pueden inducir depresión respiratoria, independientemente de la vía de administración.

Según Ko S y cols. (2003) existe una gran ambigüedad en la definición de la depresión respiratoria, ya que los autores no siempre describen los mismos parámetros. En los trabajos revisados por este autor, el parámetro más utilizado ha sido la frecuencia respiratoria, con mucha menor representación la asociación de FR y oximetría, y en pocos artículos consta la presencia de hipercapnia, cianosis, realización de gasometría arterial y administración de naloxona.

En nuestro estudio, la frecuencia respiratoria ha sido la variable respiratoria más afectada. En los pacientes portadores de fentanilo transdérmico, ya se observó un descenso de la FR en el preoperatorio inmediato y en todos los registros obtenidos durante la estancia en URPA. La evolución en el tiempo de la FR está en relación con el aumento progresivo de los niveles plasmáticos de fentanilo y/o a la asociación con tramadol. El efecto del tramadol sobre la respiración es de escasa magnitud (Radbruch L y cols. 1996; Lehmann KA 1997) y es por ello que se considera uno de los opioides más seguros para ser utilizado en el postoperatorio inmediato (Tarradell y cols. 1996). Cabe destacar que el tramadol aunque disminuye ligeramente la frecuencia respiratoria, no induce una retención de CO₂ clínicamente significativa (Vickers MD y cols. 1992). En la literatura, no existen trabajos que evalúen los efectos de la administración simultánea de tramadol y fentanilo (en nuestro caso transdérmico) en el hombre, en dolor agudo postoperatorio. Sin embargo, en estudios preclínicos (Romero A y cols. 2010) nuestro grupo ha podido demostrar la presencia de sinergia entre el tramadol y el fentanilo para el efecto analgésico, que podría explicarse por el mecanismo de acción dual del tramadol (Grond S y cols. 2006). La combinación de tramadol con un opioide mayor (fentanilo) pudo haber incrementado el efecto depresor respiratorio en nuestros pacientes. Por otra parte, durante la fase de estabilización de los niveles plasmáticos de fentanilo y reducción de las necesidades de tramadol, la FR aumentó, igualándose a la del grupo control, evento que podría estar relacionado con una menor interacción entre ambos fármacos. Es posible que los efectos adversos del tramadol y el fentanilo sean supra-aditivos, hipótesis que debería ser corroborada mediante nuevos estudios.

El VM en los pacientes del grupo fentanilo T fue similar al del grupo control, porque si bien la FR disminuyó, el volumen corriente se incrementó. Noguchi N y cols. (2009) realizaron una prueba interesante, en pacientes intervenidos de cirugía mamaria, ortopédica, otológica y ginecológica por laparoscopia. En el postoperatorio inmediato, los pacientes permanecieron intubados y respirando sevofluorane al 0,8% mientras se les administraba de forma gradual fentanilo intravenoso hasta conseguir unas concentraciones plasmáticas pre-establecidas (0,5, 0,8, 1,0, 1,2, 1,5, 1,8 y 2,0 ng/ml). Observaron que al incrementar la concentración de fentanilo se reducía la FR, sin modificarse el

VM, ya que aumentaba el volumen de cada respiración (volumen corriente). Este trabajo apoya los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Existe controversia respecto a la administración de oxigenoterapia a pacientes post-quirúrgicos, ya que el aporte de oxígeno podría enmascarar fases de hipoventilación; es por ello que en nuestro estudio elegimos un sistema de bajo flujo, unas gafas nasales, por las que administramos 4 litros /min de oxígeno, únicamente durante las primeras 19 horas del postoperatorio. Bülow HH y cols. (1995) observaron en pacientes intervenidos de cirugía abdominal, que al suprimir el aporte de oxígeno se reducía la saturación de oxígeno hasta alcanzar el 90% durante cortos intervalos de tiempo. No observamos este efecto tan marcado en nuestros pacientes, ya que en ambos grupos la oximetría en ausencia de aporte de oxígeno, experimentó una menor reducción.

Analizaremos a continuación el episodio de depresión respiratoria que apareció en un paciente durante la segunda noche tras la colocación del parche (ver Resultados). El paciente era un varón de 40 años, con sobrepeso debido a una gran masa muscular y con poca grasa corporal (IMC 32). Aproximadamente 46 horas después de la aplicación del parche presentó un episodio de depresión respiratoria con 7 resp/min y sat O₂ <90%, que fue recuperado con oxígeno administrado por una mascarilla facial, naloxona (0,4 mg) endovenosa y la retirada del fentanilo transdérmico.

Al revisar la analgesia utilizada por este paciente, observamos que durante todo el periodo postoperatorio únicamente había utilizado la PCA en las primeras horas del postoperatorio (se administro 2 mg de ketorolaco) y después al tercer día (4 mg ketorolaco), sin que requiriese en ningún momento rescate opiode. Teniendo en cuenta las reducidas dosis de ketorolaco utilizadas y que en todo momento el paciente presentó una analgesia adecuada, con valores de EVA R y EVA M iguales a cero excepto en la primera hora en la URPA, en que ambas escalas mostraron valores de 2. Como posible explicación para los escasos requerimientos de analgésicos que presentó este paciente, se ha sugerido que los deportistas o las personas que realizan trabajo físico intenso tienen unos umbrales nociceptivos más elevados y una menor percepción del dolor, así como

niveles altos de endorfinas en plasma (Dirkwinkel M y cols. 2008; Guieu R y cols. 1992).

Sobre la aparición de depresión respiratoria, diversos trabajos han documentado que la aplicación de un parche de fentanilo puede inducir depresión respiratoria cuando las concentraciones plasmáticas del opioide son superiores a los 2 ng/ml (Gourlay GK 1989; Peng y cols 1999). Wright C y cols. (1991) valoraron la incidencia de hipoventilación, revisando 5 trabajos en los que se utilizaron tres dosis diferentes de fentanilo transdérmico (50, 75 y 100 µg/h) para obtener analgesia postoperatoria; en todos los estudios, el analgésico de rescate fue la morfina. Con las dosis de fentanilo utilizadas se consiguieron concentraciones plasmáticas entre 0,75 y 1,75 ng/ml, estableciendo una relación inversa entre las concentraciones plasmáticas de fentanilo y las dosis de morfina utilizadas. Es interesante mencionar que los pacientes con concentraciones plasmáticas inferiores a 0,75ng/ml y hasta 1,25ng/ml, no presentaron hipoventilación aunque utilizaron dosis mayores de morfina de rescate. Mientras que los pacientes con concentraciones de 1,25-1,75 ng/ml presentaron hipoventilación en un 4% (un paciente), aún a pesar de consumir menos morfina. En aquellos pacientes que presentaban concentraciones plasmáticas de fentanilo superiores a 1,75 ng/ml, la incidencia de hipoventilación aumentó hasta el 15% (4 pacientes). Estos autores muestran que tras la aplicación de un parche de fentanilo, la depresión respiratoria puede aparecer a concentraciones plasmáticas < 2 ng/ml, cuando se asocia a morfina. En nuestro estudio, la incidencia de depresión respiratoria fue del 3,8% (1 paciente), similar a la descrita por Jeal W y cols. (1997) en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio.

En el paciente de nuestro estudio que presentó depresión respiratoria, las concentraciones plasmáticas de fentanilo a las 16h y 32h fueron 1,13 y 1,72 ng/ml respectivamente, por lo que podríamos asumir que las 46 horas la concentración podría ser ligeramente inferior. Es probable que en este paciente, los niveles plasmáticos de fentanilo fueran suficientes para bloquear los estímulos nociceptivos, por ello requirió dosis mínimas de ketorolaco (PCA) y no precisó morfina ni tramadol. El biotipo del paciente, los valores de EVA y las bajas dosis de ketorolaco utilizadas, inducen a pensar que el paciente presentaba unos umbrales nociceptivos elevados que le permitieron obtener

analgesia efectiva con el fentanilo liberado por el parche. Por otra parte, con los datos disponibles no podemos excluir una mayor eficacia del fentanilo relacionado con cambios genéticos en el sistema opioide endógeno.

En cuanto al momento de aparición de la depresión respiratoria inducida por el parche de fentanilo, se ha postulado que ocurre durante las primeras 24 h tras su aplicación (Jeal W y cols. 1997; Rosenberg J y cols. 1994; Sevarino FB y cols. 1997; Grond S y cols. 2000). Sin embargo Sandler AN y cols. (1994) describieron la aparición de depresión respiratoria tardía a las 36 h, mientras que Bülow y cols. (1995) reportan un caso en el que la depresión apareció durante la segunda noche después de la aplicación del parche. La mayoría de autores coinciden en que la incidencia de depresión respiratoria disminuye a partir de las 36-48 h, debido a la reducción de los niveles plasmáticos de fentanilo (Sandler y cols. 1994).

En pacientes tratados con fentanilo transdérmico, hemos evaluado los trabajos de otros autores sobre el rescate analgésico utilizado, ya que el rescate puede por sí mismo deprimir la respiración y aumentar el efecto del fentanilo. En una revisión sistemática Grond S y cols. (2000) observaron, que la mayoría de estudios utilizaban un opioide mayor como rescate analgésico, principalmente morfina o meperidina y excepcionalmente fentanilo. Los únicos autores que proponen un rescate analgésico sin opioides son Lehmann KA y cols. (1997), que recomiendan administrar ketorolaco y/o paracetamol, y utilizar un opioide únicamente si persiste el dolor.

Las observaciones descritas anteriormente fueron la base para elaborar el protocolo experimental del presente proyecto, en el que se ha evitado, en lo posible, la administración de opioides mayores. Sin embargo, al ser un estudio a doble ciego, comparado con placebo, tuvimos que asegurar un nivel adecuado de analgesia a los pacientes del grupo control. De esta forma se estableció que todos los pacientes podían administrarse ketorolaco mediante PCA, pudiendo además recibir rescate con tramadol y posteriormente con morfina, hasta conseguir analgesia efectiva. La elección de los analgésicos de rescate tenía como principal objetivo evitar la depresión del paciente. El ketorolaco fue utilizado debido a su eficacia analgésica y disponibilidad por vía endovenosa; no se incluyó la administración de paracetamol endovenoso por no estar disponible,

en nuestro centro. Por último, el tramadol fue seleccionado por su buena eficacia analgésica con escasos efectos sobre la respiración, mientras que la morfina se incluyó en el protocolo por su eficacia.

La variable respiratoria mas afectada ha sido la frecuencia respiratoria, se ha logrado mantener estable el volumen minuto debido a un incremento del volumen corriente. La interacción tramadol fentanilo ha sido el factor que más ha reducido la FR, siendo menor su afectación al incrementarse la concentración plasmática de fentanilo y reducirse el rescate con tramadol. Puede ocurrir depresión respiratoria tardía, aunque la mayor incidencia sea en las primeras 24 h.

Uno de los principales efectos secundarios de los opioides es la sedación, que se produce por activación de los receptores opioides a nivel del sistema nervioso central. En nuestro estudio, la sedación fue evaluada mediante el test de Ramsay, una prueba que ha sido validada por otros autores (Butkovic D y cols. 2007; Yazar MA, y cols. 2011; Mizrak A y cols. 2010; Bergese SD y cols. 2010) y aunque carece de validación al español, su uso está ampliamente reconocido. En el Ramsay, el nivel de conciencia óptimo tiene un valor de 2, en el cual los pacientes están conscientes y colaboradores; valores más elevados indican sedación y menores (Ramsay 1) muestran la presencia de agitación que podría estar relacionada con la falta de analgesia. En cada tiempo de evaluación, primero se realizó la prueba de Ramsay, para evitar interferencias en la valoración del estado de conciencia.

En nuestro estudio, los valores de Ramsay se muestran de dos formas, en número de pacientes con un determinado nivel de sedación (categórico) y en valores medios (Figura 43). La representación más adecuada es la descripción del número de pacientes en cada nivel de Ramsay, pero una gráfica de los valores medios nos permite observar la evolución de la sedación, siendo de gran utilidad para la comparación de los resultados.

El fentanilo transdérmico induce sedación y varios autores han informado acerca de este efecto. Utilizando parches de fentanilo que liberaban 75 µg/h y rescate analgésico con fentanilo (PCA), Lehmann KA y cols. (1991), en el postoperatorio de cirugía urológica, describen una ligera sedación en la

mayoría de los pacientes. Con igual parche de fentanilo y rescate de morfina (bolos), también Van Bastelaere M y cols. (1995) en cirugía ortopédica mayor, observaron una ligera sedación hasta las 24 horas, sin que los resultados fueran significativos respecto al grupo control. El grupo de Sevarino FB y cols. (1997) evaluaron la sedación que ocasionaban parches de fentanilo transdérmico de 50 y 75 $\mu\text{g}/\text{h}$, en pacientes intervenidos de cirugía mayor ortopédica y con rescate con PCA de morfina; estos autores encontraron una mayor sedación en las primeras horas en todos los grupos de estudio incluyendo el grupo control, hecho que atribuyen a una mayor utilización de la morfina. En los grupos que recibieron fentanilo transdérmico, la sedación disminuyó a partir de las 16 h de la aplicación del parche, coincidiendo con una mejor analgesia. Este estudio muestra que los pacientes presentaban mayor sedación cuando recibían los dos opioides mayores, amortiguándose la sedación al incrementar la cantidad de fentanilo en el plasma y reducirse el rescate de morfina.

Durante el postoperatorio en nuestro estudio, la mayor sedación coincidió con el momento (16 h) en que el fentanilo transdérmico alcanzaba la mínima concentración plasmática analgésica. A esa hora estaban actuando el fentanilo y el tramadol administrado durante la primera hora del postoperatorio. El estudio no permite discriminar si la sedación es consecuencia del fentanilo o de su interacción con el tramadol, ya que este fármaco también es capaz de inducir somnolencia aunque de menor magnitud que la que producen los opioides mayores (Langley PC y cols. 2010).

La continua transferencia de fentanilo desde el parche a la sangre duplicó la concentración plasmática a las 32 h, sin embargo en este momento se registró una menor sedación. El efecto analgésico del fentanilo, redujo notablemente la necesidad de tramadol y posiblemente el efecto de la interacción.

Es interesante destacar que a las 24 h de la colocación de los parches, también observamos sedación en el grupo control. La causa más probable es la gran demanda de tramadol, y un efecto residual de los metabolitos de la morfina solicitada en la primera hora.

También hubo sedación en la unidad de hospitalización convencional, aunque de menor grado que en URPA en los pacientes que recibieron fentanilo

transdérmico. La concentración plasmática de fentanilo, estaba en la fase de meseta y el consumo de tramadol había disminuido notoriamente.

Okamoto y cols. (2010), evaluaron la sedación producida por la primera dosis de opioides de liberación lenta, en pacientes con dolor neoplásico. Estos autores observaron una menor incidencia de somnolencia con fentanilo transdérmico (9%) que con morfina (31%) u oxicodona de liberación lenta (41%), ambas administradas por vía oral. Este trabajo apoya los resultados de nuestro estudio que muestra que el fentanilo transdérmico induce un nivel de sedación leve al conseguir una analgesia efectiva.

El paciente que presentó un Ramsay 5 a las 46 h ya ha sido comentado al hablar de la depresión respiratoria.

En el preoperatorio inmediato, se observó somnolencia en pacientes que recibieron el parche de fentanilo, parecía una sedación equiparable a la que producen las benzodiacepinas que no se habían administrado en la premedicación para evitar interferencias en la valoración del efecto del fentanilo transdérmico.

Es interesante comentar que la sedación había desaparecido en la valoración realizada 8 horas después de finalizado el estudio.

Además de la evaluación de la sedación mediante el Ramsay, valoramos el estado de conciencia y orientación utilizando el OASS y el MMSE, tal como se ha descrito en Método. El OASS combina la evaluación pasiva y activa, ya que los pacientes han de responder al ser llamados por su nombre, mientras que el MMSE es una valoración activa. Estas evaluaciones se realizaron antes de dar el alta de la URPA.

El Ramsay, a las 32 h, indicaba que había pacientes somnolientos en ambos grupos, sin que hubiera ningún paciente dormido. El OASS, resultó menos sensible para valorar diferencias en el estado de conciencia entre grupos, ya que todos los pacientes se encontraban en el nivel I, indicando un estado de alerta; es probable que la acción de llamar a los pacientes por su nombre, cuando se realiza esta prueba, fuera por sí misma un estímulo. El MMSE valora la orientación temporal y espacial, ha sido utilizada en la evaluación perioperatoria de pacientes geriátricos (Fernandez-Galinski D y cols. 1996). Nuestros pacientes respondieron acertadamente a la gran mayoría de las

cuestiones del MMSE, con la excepción de la orientación en el espacio sobre en qué planta del edificio estábamos. El resultado de estas pruebas parece indicar que el efecto de los analgésicos, en ambos grupos, no interfería en su capacidad de pensar y responder adecuadamente.

En general, la sedación en URPA podría deberse a la coexistencia de fentanilo y tramadol en plasma. La sedación en UH no tuvo relevancia clínica. La mayor sedación observada en los pacientes del grupo fentanilo T se caracterizó por somnolencia y sueño ligero. Nuestros resultados también muestran que las dosis de analgésicos administradas no alteraron el nivel de conciencia de los pacientes ni su orientación témporo-espacial.

En nuestro estudio, la sedación intensa que apareció en un paciente, a las 46h de la aplicación del parche, está en relación con el fentanilo transdérmico, puesto que el paciente no había recibido ningún otro fármaco depresor del sistema nervioso central. El paciente tenía una concentración plasmática de fentanilo < 2 ng/ml, y no presentaba dolor; es posible que esta concentración fuera superior a las necesidades de analgesia del paciente, pero de momento desconocemos las causas.

Este evento, muestra que si se utiliza en fentanilo transdérmico en el tratamiento del dolor post-artrodesis de columna, es imprescindible la monitorización de la función respiratoria y la sedación durante un periodo de 48h. Los pacientes sin dolor, serán los que requieran una mayor vigilancia. En esta situación, se debería retirar el tratamiento con fentanilo transdérmico.

Otro aspecto que podría estar relacionado con el efecto sedante / analgésico del fentanilo transdérmico es el tiempo de despertar de la anestesia general, medido desde el cierre de la perfusión de remifentanilo (una vez colocado el paciente en su cama) hasta que el paciente fue capaz de responder a órdenes verbales. El tiempo de despertar fue similar en ambos grupos (5 min), aunque existió una mayor variabilidad en el grupo fentanilo T ya que el rango fue más amplio y hubo dos pacientes con tiempos de despertar prolongados. Este hecho podría estar relacionado con el efecto sedante del fentanilo, o bien a que los pacientes tenían una menor intensidad de dolor debido a la asociación de fentanilo y el ketorolaco que se había administrado antes de finalizar la cirugía.

Utilizando una técnica anestésica similar (N_2O , propofol y remifentanilo), Jo HR y cols. (2011) obtuvieron igual tiempo de despertar que el observado en nuestro estudio. Sin embargo, la metodología utilizada por estos autores difería en que interrumpieron la administración de remifentanilo 20 minutos antes del fin de la cirugía, administrando en ese momento 25 μg de fentanilo endovenoso. Aparentemente, los 25 μg de fentanilo proporcionaron una sedación-analgésia similar a la que producía el fentanilo, a la concentración plasmática conseguida, en nuestros pacientes portadores del parche activo.

El fentanilo transdérmico colocado 8 horas antes de la cirugía, no prolongó significativamente el tiempo de despertar, aunque hubo mayor variabilidad en los tiempos.

Otros efectos de los opioides son los cardiovasculares, tales como hipotensión y bradicardia que se acentúan por estímulos vagales (Griffioen KJ y cols. 2004). La hipotensión se produce por su acción depresora sobre el centro vasomotor provocando vasodilatación de arteriolas y venas. También algunos opioides como la morfina y en menor proporción el fentanilo (Afshari R, y cols. 2009; Grossmann M y cols. 1996) inducen liberación de histamina que tiene acción directa sobre la musculatura vascular y produce vasodilatación. Hay que recordar que la presencia de dolor provoca vasoconstricción, debido a la liberación de catecolaminas. Y cuando desaparece el dolor por la acción de la analgesia aparece vasodilatación por lo que puede aparecer un cierto grado de hipotensión.

En nuestro estudio, la analgesia mediante fentanilo transdérmico no ha tenido efecto relevante sobre la FC que se mantuvo estable en el periodo prequirúrgico y en el post-operatorio. El ligero incremento observado desde las 32 h hasta el fin del estudio podría ser un mecanismo compensador frente al descenso de la presión arterial, hecho que pudimos observar en todos los pacientes del estudio (ambos grupos experimentales). Por otra parte, la reducción de la FC que se observó durante la cirugía, se debe a la acción del remifentanilo ya que pudo observarse por igual en los dos grupos de estudio. Pensamos que en el periodo intra-operatorio, la baja concentración plasmática de fentanilo (0,4 ng/ml a las 10 h) no pudo ser responsable de este evento.

En cuanto a la presión arterial, observamos que los pacientes del grupo fentanilo transdérmico presentaron globalmente unos valores de PAM inferiores al grupo control, valores que también eran menores a los obtenidos en condiciones basales. Este hecho podría estar relacionado con la reducción de los niveles plasmáticos de hormonas de estrés, tales como el cortisol (induce retención de sodio) y la noradrenalina (vasoconstricción), además de haber conseguido una mejor calidad de analgesia. Sin embargo, en todos los casos los valores medios de PAM siempre fueron superiores a 80 mmHg, no observándose hipotensión en ningún momento del postoperatorio. Al despertar de la anestesia, debido a que el dolor estuvo insuficientemente controlado, la PAM se elevó en ambos grupos.

En los registros obtenidos a la llegada del paciente a quirófano, en el grupo control se apreció un incremento de la PAM, mientras que el grupo fentanilo T no mostró diferencias respecto al valor basal; es probable que esta normotensión esté relacionada con la ligera sedación debida al fentanilo T. Con el fin de obtener una “hipotensión controlada *relativa*” y disminuir el sangrado intraoperatorio, se incrementaron las dosis de remifentanilo que produjeron un cierto grado de hipotensión. Durante la cirugía se mantuvieron los valores de la PAM por encima de 70 mmHg, valor que se toma de referencia para considerar que existe hipotensión (Reich DL y cols. 2005). Sin embargo, en algunos momentos no se pudo evitar la hipotensión con valores de PAM inferiores a 70 mmHg, que afectó por igual a ambos grupos de estudio. Interesa comentar que las pérdidas hemáticas no fueron relevantes ya que no observamos cambios de la PVC. La hipotensión se trató disminuyendo la dosis de remifentanilo, la administración de coloides, y efedrina cuando se considero necesario.

La hemodinamia del grupo fentanilo T se ha caracterizado por estabilidad de la FC; la PAM descendió en el postoperatorio, careciendo de relevancia clínica y se mantuvo estable en el preoperatorio inmediato.

Analizaremos, a continuación, la aparición de otros efectos secundarios que pudieran estar relacionados con la utilización del parche de fentanilo T.

En nuestros pacientes, observamos una elevada incidencia de temblor que apareció durante la primera hora del postoperatorio, afectando a un mayor porcentaje de pacientes en el grupo control (88%) respecto al grupo fentanilo T (30%). El temblor es una contracción muscular involuntaria generadora de calor,

que normalmente se produce después de un descenso de la temperatura corporal. Sin embargo, en el periodo per-operatorio el temblor tiene características especiales ya que el paciente pierde calor en relación con la cirugía y además hay que tener en cuenta los efectos de los anestésicos sobre la regulación de la temperatura corporal. En el periodo intra-operatorio, inicialmente se pierde calor a nivel periférico debido a la vasodilatación que inducen los anestésicos; el descenso de la temperatura también afecta al compartimiento central debido a la pérdida de calor por el campo quirúrgico y a la baja temperatura del quirófano. Los mecanismos por los cuales se regula la hipotermia son complejos. De forma resumida, la activación de los receptores sensibles al frío, situados en la piel, envían información desde la periferia al cerebro mediante fibras amielínicas A δ , por las vías espino talámicas del cordón anterior medular hasta los centros termorreguladores situados en diferentes niveles del eje neural (medular y cerebral), siendo el hipotálamo el lugar de mayor importancia debido a que es el iniciador de las respuestas orientadas a normalizar la temperatura. De esta forma, los descensos de la temperatura corporal primero provocan vasoconstricción periférica, con el fin de conservar la temperatura central (Sessler D, 2008); aproximadamente al descender un grado centígrado más, aparece el temblor que genera calor por la actividad muscular. El temblor no se observa en los pacientes anestesiados debido a que los anestésicos reducen la temperatura a la que se inicia la regulación autonómica del frío. El dolor, a su vez eleva el umbral de temperatura al cual se inicia el temblor. Por ello, si durante la reversión de la anestesia existe dolor, aparece temblor intenso que es muy molesto para el paciente, aunque sea beneficioso para mejorar la temperatura corporal. En estos casos es preferible eliminar el temblor con analgésicos que reducen la temperatura a la cual se inicia el temblor, consiguiendo además controlar el dolor.

Estos hechos han sido corroborados por distintos autores. Así, Alfonsi P (2001) describió la presencia de temblor en pacientes que presentaban vasodilatación (ausencia de frío) y dolor; el temblor pudo ser controlado mediante la administración de analgésicos con diferentes mecanismos de acción, tales como clonidina, tramadol y meperidina. También Heid F y cols. (2008) utilizaron con éxito tramadol para controlar el temblor postoperatorio. Otros autores (Horn EP y cols. 1999; Komatsu R y cols. 2007) observaron la aparición de temblor en

pacientes normotérmicos, al despertar de la anestesia con remifentanilo. Röhm KD y cols. (2006) demostraron menor incidencia de temblor post anestesia general con fentanilo-desflurano que con propofol-remifentanilo, sin existir diferencia de la temperatura en ambos grupos de pacientes. En los trabajos de estos autores coincide la utilización de remifentanilo con la mayor incidencia de temblor, debido a su nulo efecto analgésico residual y también por una posible hiperalgesia que incrementaría el dolor. Como vemos, el control del dolor tiene una gran importancia para evitar o disminuir el temblor, principalmente si se ha utilizado remifentanilo como anestésico intra-operatorio. Es un motivo adicional para iniciar la analgesia del postoperatorio antes de finalizar la intervención e interrumpir la administración de anestesia.

En nuestro estudio, no registramos la temperatura de los pacientes, aunque todos ellos estuvieron en las mismas condiciones ambientales, recibieron el mismo tipo de anestesia (propofol+remifentanilo) y fueron intervenidos de patologías similares. Al analizar los datos del estudio, observamos una mayor incidencia de temblor en aquellos pacientes que presentaron niveles más altos de dolor al despertar que explicamos a continuación. Al no existir diferencia estadística entre los grupos respecto a la intensidad del dolor en reposo (en la primera hora del postoperatorio) no se justifica la gran variación de temblor existente entre ambos grupos. Más discriminativa ha sido la valoración del dolor en movimiento ya que ha sido capaz de identificar menor dolor en el grupo fentanilo T, pudiendo ser una primera explicación al menor temblor de este grupo. Además, hemos valorado en los pacientes del grupo fentanilo T el número de pacientes que no sufrieron temblor (19) y sus necesidades de rescates analgésicos, observando que sólo el 35% de estos pacientes precisaron rescate analgésico durante la primera hora del postoperatorio, mientras que los pacientes que tuvieron temblor fue necesario el rescate analgésico en el 55%. Es otra medida indirecta que muestra una leve amortiguación del dolor debida a la acción analgésica del fentanilo transdérmico. Por ambos motivos podemos pensar que el fentanilo transdérmico habría conseguido atenuar la intensidad del dolor y secundariamente el temblor. Recordamos que en el grupo control todos los pacientes necesitaron rescate analgésico en esa primera hora, indicativo de una mayor intensidad de dolor que habría motivado la elevada incidencia de temblor. El temblor fue tratado con calor (manta térmica de aire) y los analgésicos de

rescate del protocolo que eran el tramadol y en caso de ser insuficiente la morfina. Con este tratamiento rápidamente fue controlado el temblor.

El prurito tuvo una incidencia máxima del 38% en los pacientes del grupo fentaniloT, mientras que en el grupo control alcanzó sólo el 3,8%. El prurito es una sensación que origina el deseo de friccionar la piel. Los opioides inducen prurito por diversos mecanismos, incluyendo la activación de receptores de tipo mu (en keratocitos) y kappa (en fibroblastos) de la piel (Tominaga M y cols. 2007). Además pueden inducir prurito activando receptores opioides del SNC (Reich A y cols. 2010) y por liberación de histamina en periferia. Se ha descrito que el dolor es un antídoto del prurito, o mejor sería decir que en presencia de dolor no aparece prurito; también se ha observado que los antagonistas opioides reducen el prurito y en algunos casos se ha utilizado naloxona, aunque hay que tener en cuenta el antagonismo del efecto analgésico. Los antihistamínicos son efectivos cuando el origen del prurito es periférico. En nuestro estudio, hemos pautado el antihistamínico dexclorfeniramina, que ha sido efectivo según otros autores (Duarte LT y cols. 2004; Martínez Rodríguez R y cols. 2012).

Existe una gran disparidad respecto a la incidencia de prurito inducido por el fentanilo transdérmico. Sevarino FB y cols. (1997) describieron, en pacientes portadores de parches de fentanilo, que el 19% y el 11% presentaron prurito después de la aplicación de parches de 50 y 75 µg/ h, respectivamente. Por su parte Sandler AN y cols. (1994) observaron una mayor incidencia de prurito en los pacientes portadores de dosis mayores, que en su caso fue del 5% con un parche de 50 µg/ h y del 10% con un parche de 75 µg/ h. En la revisión de Peng y cols. (1999) la incidencia de prurito osciló entre 4-39%. La gran variabilidad observada, puede ser debida al tipo y dosis de otros opioides administrados simultáneamente con el parche, principalmente de la morfina que es utilizada en la mayoría de los estudios.

En el grupo fentanilo transdérmico, de nuestro estudio, se utilizó únicamente tramadol (a excepción de un solo paciente que recibió morfina) como analgésico sistémico y por tanto no podemos atribuir el prurito a la acción de la morfina. Observamos también que la incidencia de prurito fue aumentando progresivamente, siendo clínicamente relevante a las 24 h y alcanzando el

máximo valor a las 56 h, evolución que puede ser debida a la variación de la concentración plasmática de fentanilo. En el grupo control, la presencia de prurito ha tenido tan baja incidencia que se puede considerar anecdótica; es por ello que consideramos que el prurito es un efecto claramente relacionado con la aplicación del parche de fentanilo.

Es interesante mencionar que en nuestro estudio, en cada tiempo de evaluación se preguntaba a los pacientes por la presencia de prurito, sin estimar su intensidad. Sin embargo, pudimos concluir que el prurito fue de una intensidad leve, puesto que los pacientes espontáneamente no se quejaron de prurito y únicamente lo manifestaron al ser interrogados.

El centro del vómito puede ser activado, directa o indirectamente, por estímulos procedentes del córtex-tálamo (como la ansiedad y dolor), del área vestibular del oído, del tracto gastrointestinal y de la zona gatillo de los quimiorreceptores, entre otros; está situado entre el suelo del cuarto ventrículo y la médula, zona que no está protegida por la barrera hematoencefálica y que se activa por los opioides y los anestésicos inhalatorios. Así, los fármacos utilizados en la anestesia general tienen una gran influencia sobre el centro del vómito. Es conocido el efecto proemético de los opioides como el remifentanilo y fentanilo; además, el N₂O incrementa el riesgo de náuseas y vómitos (Leslie K y cols. 2008). Sin embargo, el propofol aumenta el umbral del vómito por lo que disminuye su incidencia.

En cuanto a la prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios, los fármacos anti-serotoninérgicos inhiben directamente el centro del vómito y reducen los estímulos procedentes del tracto gastrointestinal. Los antihistamínicos y los anticolinérgicos mejoran el vómito de origen vestibular mientras que los ansiolíticos previenen el vómito cuyo origen son las áreas corticales. Los fármacos antidopaminérgicos (por ejemplo el droperidol) bloquean la acción de los neurotransmisores mediadores del vómito, tales como la dopamina y la 5-hidroxitriptamina, aunque presentan riesgo de ocasionar arritmias y fenómenos extrapiramidales. En nuestro estudio se administró una dosis de metoclopramida coincidiendo con la colocación del parche, con el fin de prevenir las náuseas y vómitos antes de la cirugía; este fármaco es antidopaminérgico y antiserotoninérgico, y reduce

los niveles de ácido clorhídrico del estómago. Posteriormente, aproximadamente 1 hora antes de finalizar la cirugía, administramos ondansetron (antiserotoniérgico) para proteger frente al efecto proemético de los opioides.

Se ha descrito que la incidencia de náusea y vómitos postoperatorias oscila entre un 20-40% en la población general (Apfel CC y cols. 2004; Kranke P y cols. 2011), porcentaje que se incrementa al 70% en pacientes de riesgo elevado. La administración de ondansetrón, droperidol o dexametasona, consigue una reducción similar, siendo necesaria la combinación de dos o tres antieméticos para obtener el efecto máximo. En nuestro estudio, pensamos que la incidencia de náuseas estuvo relacionada con la administración de analgesia postoperatoria opioide, utilizando fentanilo \pm tramadol (grupo fentanilo T) o morfina \pm tramadol (grupo control).

Las náuseas afectaron al 34% de los pacientes del grupo fentanilo T y al 11% del control. La mayor incidencia en el grupo fentanilo T fue debida a la coincidencia de los niveles elevados de fentanilo y el inicio de la ingesta oral, a las 44 h.

A diferencia de lo ocurrido con las náuseas, la incidencia de vómito fue menor ya que alcanzó un 11% en el grupo fentanilo T y un 7% en el control, debido al tratamiento antiemético con ondansetrón. El tratamiento con un antiemético se ha mostrado claramente insuficiente para controlar las náuseas en nuestros pacientes. Consideramos que se podría mejorar la profilaxis de náuseas y vómitos con un tratamiento que incluyera un segundo antiemético. La administración de dexametasona al inicio de la cirugía, podría haber sido beneficiosa (Apfel C y cols. 2004).

El resumen de los “otros efectos secundarios” indica que el fentanilo transdérmico ha ocasionado mayor incidencia de náuseas y prurito en el postoperatorio, reducido la incidencia de temblor en la primera hora del postoperatorio. No se observaron efectos indeseables en el control realizado 8 h después de haber finalizado el estudio.

Al finalizar el estudio se realizó una encuesta a los pacientes con dos objetivos principales, descartar la existencia de “recuerdo intraoperatorio” y evaluar la satisfacción de los pacientes sobre la analgesia utilizada.

Tal como hemos descrito en los resultados, ningún paciente manifestó tener recuerdo intraoperatorio, más bien nos miraban extrañados cuando les planteábamos esta cuestión, porque quizás nunca habían pensado que podrían despertarse durante una anestesia general. La encuesta fue útil para confirmar la presencia de un grado de hipnosis intraoperatoria adecuando, ya que la gran mayoría de los pacientes (de ambos grupos) tuvieron la primera evocación postoperatoria del ingreso/ estancia en la URPA y no del quirófano.

Los pacientes del grupo fentanilo T consideraron que recibieron una mejor analgesia, según los cuatro enunciados que les propusimos y también por la medida indirecta de una mejor calidad del sueño nocturno, ya que ningún paciente se había despertado por dolor. El nivel de sedación no era excesivo, ya que los pacientes despertaban por ruidos, luz y cuando se tomaban las constantes.

La mayoría de pacientes consideraron además, que la técnica analgésica empleada (aplicación de un parche más PCA endovenosa) había sido tan buena que podrían repetirla si tuvieran que operarse de nuevo. Pero un pequeño número de pacientes, igual en ambos grupos, reconocieron que preferían una técnica más tradicional, basada en la administración de analgésicos por el personal de enfermería. El rechazo podría estar en relación a que:

- Los pacientes sabían que tenían la posibilidad de pertenecer al grupo cuyo parche no llevara analgésico; aunque les habíamos asegurado que recibirían una analgesia eficaz en ambos grupos.
- Tuvieron que aprender el manejo de la PCA y ser muy responsables en su utilización (tal como se les había enseñado), para evitar dosificaciones en exceso pero también por defecto.
- Saber que serían tratados con opioides mayores podría haber creado un cierto grado de inquietud, aun habiéndoles comentado que en este tipo de cirugía se utilizan habitualmente.

Pensamos que para nuestros pacientes ha tenido mas peso la responsabilidad en el manejo de la PCA que el recibir opioides mayores o la posibilidad de pertenecer al grupo con parche placebo.

El tratamiento con fentanilo transdérmico no modificó la duración del ingreso hospitalario. Este hecho confirma estudios anteriores que muestran que para acortar la estancia en el hospital, no es suficiente abordar el tratamiento del dolor, sino que es preciso tener en cuenta todas las consecuencias de la cirugía sobre el organismo y actuar simultáneamente sobre ellas (Husted H y cols. 2011).

6.- CONCLUSIONES

1- El fentanilo transdérmico proporciona analgesia postoperatoria efectiva en pacientes intervenidos de artrodesis de columna, tanto en reposo como en movimiento. El mayor efecto analgésico se observa a las 24 h desde su aplicación.

2- La aplicación cutánea de un parche que administra 1,5 µg/kg/h de fentanilo 8 horas antes de la intervención, disminuye un 60% el consumo postoperatorio de analgésicos (expresado en equivalentes de morfina); redujo el consumo de ketorolaco en un 42%, el de tramadol en un 78% y los requerimientos de morfina en un 90%.

3- Los niveles plasmáticos de fentanilo obtenidos a las 16 h y 32 h fueron 0,67 ng/ml y 32 h 1,27ng/ml respectivamente, correlacionando con el nivel de analgesia.

4- El fentanilo transdérmico induce sedación significativa a la llegada del paciente a quirófano, y reduce en un 20% los requerimientos de propofol durante la inducción anestésica. Este hecho demuestra que la sedación precede en el tiempo a la aparición de la analgesia. El fentanilo transdérmico no prolongó el tiempo de extubación y despertar.

5- El fentanilo transdérmico disminuyó significativamente la frecuencia respiratoria, efecto que podría estar aumentado por la administración de tramadol. Un paciente (3,8%) presentó depresión respiratoria tardía, aproximadamente 46 horas después de la aplicación del parche; el episodio se resolvió tras la administración de naloxona.

6- El fentanilo transdérmico induce sedación ligera en las primeras horas del postoperatorio.

7- El parche de fentanilo no provocó alteraciones hemodinámicas clínicamente significativas en el periodo peri-operatorio.

8- El fentanilo transdérmico aumentó las náuseas y el prurito postoperatorios pero disminuyó la incidencia de temblor al despertar de la anestesia.

9- El fentanilo transdérmico no modifica el tiempo de hospitalización.

10- El nivel de satisfacción que manifestaron los pacientes ha sido elevado en ambos grupos del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Afshari R, Maxwell SR, Webb DJ, Bateman DN. Morphine is an arteriolar vasodilator in man. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67:386-93.
- Aguilar JL, March Y, Segarra M, Moyá MM, Peláez R, Fernández S, Roca P, García-Palmer F. Prevalencia de dolor en un hospital con unidad de dolor agudo y unidad de dolor crónico: el paso siguiente... analgesia traslacional. *Rev Soc Esp Dolor* 2009; 4:209-214.
- Alfonsi P. Postanaesthetic shivering: epidemiology, pathophysiology, and approaches to prevention and management. *Drugs* 2001;61:2193-205.
- Álvarez Y, Farré M. Farmacología de los opioides. *Adicciones* (2005), 17, supl. 2: 21-40.
- Akkaya T, Ozkan D. Chronic post-surgical pain. *Agri*. 2009;21:1-9.
- Allvin R, Brasseur L, Cruz B, Dhal J, Lehmann K, Nicosia F, Puig MM, Rawal N, Richards S, Wheatley R. European Minimum Standard for the management of postoperative pain. EuroPain Task Force. Pegasus Healthcare Intl, UK. 1998.
- Alon E, Jaquenod M, Schaeppi B. Post-operative epidural versus intravenous patient-controlled analgesia. *Minerva Anesthesiol*. 2003; 69:443-6.
- Alsahaf MH, Stockwell M. Respiratory failure due to the combined effects of transdermal fentanyl and epidural bupivacaine/diamorphine following radical nephrectomy. *J Pain Symptom Manage*. 2000; 20:210-3.
- Andersen LØ, Gaarn-Larsen L, Kristensen BB, Husted H, Otte KS, Kehlet H. Subacute pain and function after fast-track hip and knee arthroplasty. *Anaesthesia* 2009; 64:508-13.
- Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006;104:570-87.
- Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, Zernak C, Danner K, Jokela R, Pocock SJ, Trenkler S, Kredel M, Biedler A, Sessler DI, Roewer N; IMPACT Investigators. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2004; 10;350:2441-51.
- Ashburn MA, Ogden LL, Zhang J, Love G, Basta SV. The pharmacokinetics of transdermal fentanyl delivered with and without controlled heat. *J Pain* 2003; 4:291-7.
- Ausems ME, Hulsewé KW, Hooymans PM, Hoofwijk AG. Postoperative analgesia requirements at home after inguinal hernia repair: effects of wound infiltration on postoperative pain. *Anaesthesia* 2007; 62:325-31.
- Bäckström M, Hägg S, Mjörndal T, Dahlqvist R. Utilization pattern of metamizole in northern Sweden and risk estimates of agranulocytosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002; 11:239-45.
- Bainbridge D, Martin JE, Cheng DC. Patient-controlled versus nurse-controlled analgesia after cardiac surgery--a meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2006; 53: 492-9.

- Baldini G, Bagry H, Carli F. Depth of anesthesia with desflurane does not influence the endocrine-metabolic response to pelvic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008; 52:99-105.
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell.* 2009 16; 139:267-84.
- Beaussier M, El'Ayoubi H, Schiffer E, Rollin M, Parc Y, Mazoit JX, Azizi L, Gervaz P, Rohr S, Biermann C, Lienhart A, Eledjam JJ. Continuous preperitoneal infusion of ropivacaine provides effective analgesia and accelerates recovery after colorectal surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology* 2007; 107:461-8.
- Behera BK, Puri GD, Ghai B. Patient-controlled epidural analgesia with fentanyl and bupivacaine provides better analgesia than intravenous morphine patient-controlled analgesia for early thoracotomy pain. *J Postgrad Med.* 2008;54:86-90.
- Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 25:CD004603.
- Benhamou D, Berti M, Brodner G, De Andrés J, Draisci G, Moreno-Azcoita M, et al. Postoperative analgesic therapy observational survey (pathos): a practice pattern study in 7 central/southern European countries. *Pain* 2008;136: 134-41.
- Benrath J, Brechtel C, Martin E, Sandkuhler J. Low doses of fentanyl block central sensitization in the rat spinal cord in vivo. *Anesthesiology* 2004; 100:1545-51.
- Bergese SD, Candiotti KA, Bokesch PM, Zura A, Wisemandle W, Bekker AY; AWAKE Study Group. A Phase IIIb, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the safety and efficacy of dexmedetomidine for sedation during awake fiberoptic intubation. *Am J Ther.* 2010;17:586-95.
- Blumenthal S, Min K, Marquardt M, Borgeat A. Postoperative intravenous morphine consumption, pain scores, and side effects with perioperative oral controlled-release oxycodone after lumbar discectomy. *Anesth Analg.* 2007;105:233-7.
- Boudreau D, Von Korff M, Rutter CM, Saunders K, Ray GT, Sullivan MD, Campbell CI, Merrill JO, Silverberg MJ, Banta-Green C, Weisner C. Trends in long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18:1166-75.
- Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EK, Kvarstein G, Stubhaug A. Assessment of pain. *Br J Anaesth.* 2008; 101:17-24.
- Brennan TJ, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Mechanisms of incisional pain. *Anesthesiol Clin North America* 2005; 23:1-20.
- Broome IJ. Postoperative analgesia with transdermal fentanyl following lower abdominal surgery. *Anaesthesia* 1995; 50: 300-303.
- Broome IJ, Wright BM, Bower S, Reilly CS. Postoperative analgesia with transdermal fentanyl following lower abdominal surgery. *Anaesthesia* 1995; 50:300-3.
- Buckley MM, Brogden RN. Ketorolac. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs.* 1990;39:86-109.

- Bülow HH, Linnemann M, Berg H, Lang-Jensen T, LaCour S, Jonsson T. Respiratory changes during treatment of postoperative pain with high dose transdermal fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39:835-9.
- Butkovic D, Kralik S, Matolic M, Kralik M, Toljan S, Radesic L. Postoperative analgesia with intravenous fentanyl PCA vs epidural block after thoracoscopic pectus excavatum repair in children. *Br J Anaesth*. 2007;98:677-81.
- Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009; 22:588-93.
- Cabañero D, Campillo A, Célérier E, Romero A, Puig MM. Pronociceptive effects of remifentanyl in a mouse model of postsurgical pain: effect of a second surgery. *Anesthesiology* 2009;111:1334-45.
- Carstensen M, Møller AM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2010 ;104:401-6.
- Cervero F, Laird JM. Mechanisms of touch-evoked pain (allodynia): a new model. *Pain* 1996; 68:13-23.
- Chan MT, Wan AC, GinT, Leslie K, Myles PS. Chronic postsurgical pain after nitrous oxide anesthesia. *Pain* 2011;152:2514-20.
- Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, Donovan MI, Fishbain DA, Foley KM, Fudin J, Gilson AM, Kelter A, Mauskop A, O'Connor PG, Passik SD, Pasternak GW, Portenoy RK, Rich BA, Roberts RG, Todd KH, Miaskowski C; American Pain Society-American Academy of Pain Medicine Opioids Guidelines Panel. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain* 2009; 10:113-30.
- Chu LF, Clark DJ, Angst MS. Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: a preliminary prospective study. *Pain* 2006; 7:43-8.
- Clapham DE, Neer EJ. G protein beta gamma subunits. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1997; 37:167-203.
- Collis R, Brandner B, Bromley LM, et al. Is there any clinical advantage of increasing the pre-emptive dose of morphine or combining pre-incisional with postoperative morphine administration? *Br J Anaesth*. 1995; 74:396-9.
- Conrad KA, Fagan TC, Mackie MJ, Mayshar PV. Effects of ketorolac tromethamine on hemostasis in volunteers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1998; 43:542-546.
- Dahl JB, Møiniche S. Pre-emptive analgesia. *Br Med Bull*. 2004; 71:13-27.
- Costigan M, Woolf CJ. Pain: molecular mechanisms. *J Pain* 2000; 1:35-44.
- Duarte LT, Fernandes Mdo C, Fernandes MJ, Saraiva RA. Continuous epidural analgesia: analysis of efficacy, side effects and risk factors. *Rev Bras Anesthesiol*. 2004; 54: 371-390.
- Chapman CR, Nakamura Y. A passion of the soul: an introduction to pain for consciousness researchers. *Consciousness and Cognition* 1999:391-422.
- Chauvin M. Chronic pain after surgery. *Presse Med*. 2009; 38:1613-1620.

- Chen W, Marvizón JC. Acute inflammation induces segmental, bilateral, supraspinally mediated opioid release in the rat spinal cord, as measured by mu-opioid receptor internalization. *Neuroscience* 2009; 161:157-72.
- Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, Schwam EM, Siegel JL. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol.*1990;10:244-51.
- Chrousos GP. Organization and Integration of the endocrine system. *Sleep Med Clin.* 2007; 2:125-145.
- Dahl JB Kehlet H. Wall and Melzack. Dolor postoperatorio y su tratamiento. En McMahon y Melzac ed. Tratado del dolor 5ª edición (edición española del Wall and Melzack's Textbook of pain). Madrid: Elsevier España, 2007: 653-669. ISBN 10:84-8174-949-4.
- Dauri M, Faria S, Gatti A, Celidonio L, Carpenedo R, Sabato AF. Gabapentin and pregabalin for the acute post-operative pain management. A systematic-narrative review of the recent clinical evidences. *Curr Drug Targets* 2009; 10: 716-33.
- De Cosmo G, Aceto P, Gualtieri E, Congedo E. *Minerva Anestesiol.* 2009; 75:393-400.
- De Felipe C, Herrero JF, O'Brien JA, Palmer JA, Doyle CA, Smith AJ, Laird JM, Belmonte C, Cervero F, Hunt SP. Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. *Nature.* 1998 26; 392:394-7.
- De Weese FT, Akbari Z, Carline E. Pain control after knee arthroplasty: intraarticular versus epidural anesthesia. *Clin Orthop Relat Res.* 2001; 392:226-31.
- D'Mello R, Dickenson AH. Spinal cord mechanisms of pain. *Br J Anaesth.* 2008; 10: 8-16.
- De Oliveira GS Jr, Agarwal D, Benzon HT. Perioperative single dose ketorolac to prevent postoperative pain: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg.* 2012;114:424-33.
- De Witte JL, Schoenmaekers B, Sessler DI, Deloof T. The analgesic efficacy of tramadol is impaired by concurrent administration of ondansetron. *Anesth Analg.* 2001; 92: 1319-21.
- Dhawan BN, Cesselin F, Raghubir R, Reisine T, Bradley P B, Portoghese PS, Hamon M. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol. Rev.* 1996; 48:567-592.
- Dias MP, Newton DJ, McLeod GA, Khan F, Belch JJ. The Inhibitory effects of local anaesthetics on the vascular flare responses to bradykinin and substance P in human skin. *Anaesthesia* 2008; 63:151-5.
- Dirkwinkel M, Gralow I, Colak-Ekici R, Wolowski A, Marziniak M, Evers S. The influence of repetitive painful stimulation on peripheral and trigeminal pain thresholds. *J Neurol Sci.* 2008;15;273:108-11.
- Dobrydnjov I, Anderberg C, Olsson C, Shapurova O, Angel K, Bergman S. Intraarticular vs. extraarticular ropivacaine infusion following high-dose local infiltration analgesia after total knee arthroplasty: a randomized double-blind study. *Acta Orthop.* 2011;82:692-8.
- Dooley DJ, Taylor CP, Donevan S, Feltner D. Ca²⁺ channel alpha 2 delta ligands: novel modulators of neurotransmission. *Trends Pharmacol Sci.* 2007; 28:75-82.

- Echevarría G, Elgueta F, Fierro C, Bugedo D, Faba G, Iñiguez-Cuadra R, Muñoz HR, Cortínez LI. Nitrous oxide (N₂O) reduces postoperative opioid induced hyperalgesia after remifentanil-propofol anaesthesia in humans. *Br J Anaesth.* 2011;107:959-65.
- Eisenach JC. Preventing chronic pain after surgery: Who, how, and when? *Reg Anesthesia Pain Medicine* 2006; 3:1-3.
- Eisenach JC, Pan PH, Smiley R, Lavand'homme P, Landau R, Houle TT. Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts persistent pain and postpartum depression. *Pain* 2008 15; 140:87-94.
- Engelhardt T, Zaarour C, Naser B, Pehora C, de Ruitter J, Howard A, Crawford MW. Intraoperative low-dose ketamine does not prevent a remifentanil-induced increase in morphine requirement after pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg.* 2008; 107:1170-5.
- Ernsberger U. Role of neurotrophin signalling in the differentiation of neurons from dorsal root ganglia and sympathetic ganglia. *Cell Tissue Res.* 2009; 336: 349-84.
- Escobar JL Burnam A, Karno M y cia. Use of the Mini-Mental-State Examination (MMES) in a community population of mixed ethnicity cultural and linguistic artifacts. *J Nerv Ment Dis.* 1986; 174:607-14.
- Esmaoğlu A, Cuha Y, Boyaci A. Pre-emptive efficacy of epidural fentanyl in elective abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2001; 18:59-63.
- Fairbanks CA, Stone LS, Wilcox GL. Pharmacological profiles of alpha 2 adrenergic receptor agonists identified using genetically altered mice and isobolographic analysis. *Pharmacol Ther.* 2009; 123: 224-38.
- Fernández-Galinski D L, Gordo F, López-Galera S, Pulido C, Real J. Conocimientos y actitudes de pacientes y personal sanitario frente al dolor postoperatorio. *Rev Soc Esp Dolor* 2007; 1: 3-8.
- Fernandez-Galinski D, Rué M, Moral V, Castells C, Puig MM. Spinal anesthesia with bupivacaine and fentanyl in geriatric patients. *Anesth Analg.* 1996;83:537-41.
- Fernandez-Galinski S, Bermejo S, Mansilla R, Pol O, Puig MM. Comparative assessment of the effects of alfentanil, esmolol or clonidine when used as adjuvants during induction of general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2004; 21:476-82.
- Fields H. State-dependent opioid. Control of pain nature reviews. *Neuroscience* 2004; 5:565-575.
- Fields, HL, Bry J, Hentall I, Zorman G. The activity of neurons in the rostral medulla of the rat during withdrawal from noxious heat. *J. Neurosci.* 1983; 3: 2545-52.
- Filitz J, Ihmsen H, Günther W, Tröster A, Schwilden H, Schüttler J, Koppert W. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain* 2008; 136:262-70.
- Fisher CG, Belanger L, Gofton EG, Umedaly HS, Noonan VK, Abramson C, Wing PC, Brown J, Dvorak MF. Prospective randomized clinical trial comparing patient-controlled intravenous analgesia with patient-controlled epidural analgesia after lumbar spinal fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003 15;28:739-43.

Fleming BM, Coombs DW. A survey of complications documented in a quality-control analysis of patient-controlled analgesia in the postoperative patient. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7:463-9.

Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. 4ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 461-478.

Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. 4ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p.465.

Fodale V, Schifilliti D, Praticò C, Santamaria LB. Remifentanil and the brain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52:319-26.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.

Food and Drug Administration. Fentanyl Transdermal System aproved for chronic pain. *Jama* 1990; 264:1802.

Freeman SE, Patil VV, Durham PL. Nitric oxide-proton stimulation of trigeminal ganglion neurons increases mitogen-activated protein kinase and phosphatase expression in neurons and satellite glial cells. *Neuroscience* 2008; 157:542-55.

García-López J, Domingo-Vicent F, Montes A, Dürsteler C, Puig MM. Comparación de dos métodos para la recogida de datos clínicos utilizando el cuestionario de PAIN OUT (base de datos europea para la gestión del dolor agudo postoperatorio). *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2011; 58: 273-278.

Garell PC, McGillis SL, Greenspan JD. Mechanical response properties of nociceptors innervating feline hairy skin. *J Neurophysiol*. 1996; 75:1177-89.

Geiger F, Kessler P, Rauschmann M. Pain therapy after spinal surgery. *Orthopade* 2008; 37:977-83.

George A, Serra J, Navarro X, Bostock H. Velocity recovery cycles of single C fibres innervating rat skin. *J Physiol*. 2007; 578:213-32.

George JA, Lin EE, Hanna MN, Murphy JD, Kumar K, Ko PS, Wu CL. The effect of intravenous opioid patient-controlled analgesia with and without background infusion on respiratory depression: a meta-analysis. *J Opioid Manag*. 2010; 6:47-54.

Georgiev SK, Kohno T, Ikoma M, Yamakura T, Baba H. Nitrous oxide inhibits glutamatergic transmission in spinal dorsal horn neurons. *Pain* 2008; 134:24-31.

Gepstein R, Arinzon Z, Folman Y, Shuval I, Shabat S. Efficacy and complications of patient-controlled analgesia treatment after spinal surgery. *Surg Neurol*. 2007;67:360-6.

Gillis JC, Brogden RN. Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management. *Drugs* 1997; 53:139-188.

Gilron I, Orr E, Tu D, O'Neill JP, Zamora JE, Bell AC. A placebo-controlled randomized clinical trial of perioperative administration of gabapentin, rofecoxib and their combination for spontaneous and movement-evoked pain after abdominal hysterectomy. *Pain* 2005;113:191-200.

- Gottschalk A, Durieux ME, Nemergut EC. Intraoperative methadone improves postoperative pain control in patients undergoing complex spine surgery. *Anesth Analg*. 2011; 112: 218-23.
- Gottschalk A, Ochroch EA. Clinical and demographic characteristics of patients with chronic pain after major thoracotomy. *Clin J Pain*. 2008; 24:708-16.
- Goudet C, Magnaghi V, Landry M, Nagy F, Gereau RW 4th, Pin JP. Metabotropic receptors for glutamate and GABA in pain. *Brain Res Rev*. 2009; 60:43-56.
- Gourlay GK. Fentanyl blood concentration-analgesic reponse relationship in the treatment of postoperative pain. *Anest-Analg*. 1988; 67:329-337.
- Gourlay GK. The transdermal administration of fentanyl in the treatment of postoperative pain: pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. *Pain* 1989; 37:193-202.
- Gourlay GK. The efficacy of transdermal fentanyl in the treatment of postoperative pain: a double blind comparison of fentanyl and placebo systems. *Pain* 1990; 40: 21-28.
- Graves DA, Foster TS, Batenhorst RL, Bennett RL, Baumann TJ. Patient-controlled analgesia. *Ann Inter Med*. 1983; 99: 360-6.
- Green GM, Scarth J, Dickenson A. An excitatory role for 5-HT in spinal inflammatory nociceptive transmission; state-dependent actions via dorsal horn 5-HT(3) receptors in the anaesthetized rat. *Pain* 2000; 89: 81-88.
- Griffioen KJ, Venkatesan P, Huang ZG, Wang X, Bouairi E, Evans C, Gold A, Mendelowitz D. Fentanyl inhibits GABAergic neurotransmission to cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. *Brain Res*. 2004; 1007:109-15.
- Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet*. 2000; 38:59-89.
- Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43: 879-923.
- Grossmann M, Abiose A, Tangphao O, Blaschke TF, Hoffman BB. Morphine-induced venodilation in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1996; 60:554-60.
- Guieu R, Blin O, Pouget J, Serratrice G. Nociceptive threshold and physical activity. *Can J Neurol Sci*. 1992;19:69-71.
- Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000; 93:409-17.
- Guignard B, Coste C, Costes H et al. Supplementing desflurane-remifentanil anesthesia with smalldose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesthesia and Analgesia* 2002; 95: 103-8.
- Guignard B, Menigaux C, Dupont X et al. The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg*. 2000; 90: 161-7.
- Gustorff B, Nahlik G, Hoerauf KH, Kress HG. The absence of acute tolerance during remifentanil infusion in volunteers. *Anesth Analg*. 2002; 94:1223-8.

- Harmer M, Rosen M, Vickers MD, eds. Patient controlled analgesia. Oxford: Blackwell Scientific. Publications, 1985.
- Hang LH, Shao DH, Yang YH, Dai TJ, Zeng YM. Spinal alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors may mediate the analgesic effects of emulsified halogenated anaesthetics. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007; 34:1121-5.
- Hansen EG, Duedahl TH, Rømsing J, Hilsted KL, Dahl JB. Intra-operative remifentanil might influence pain levels in the immediate post-operative period after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49:1464-70.
- Hervera A, Negrete R, Leánez S, Martín-Campos JM, Pol O. The spinal cord expression of neuronal and inducible nitric oxide synthases and their contribution in the maintenance of neuropathic pain in mice. *PLoS One*. 2010 13; 5:14321.
- Heid F, Grimm U, Roth W, Piepho T, Kerz T, Jage J. Intraoperative tramadol reduces shivering but not pain after remifentanil-isoflurane general anaesthesia. A placebo-controlled, double-blind trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25:468-72.
- Heinricher MM, Neubert MJ. Neural basis for the hyperalgesic action of cholecystikinin in the rostral ventromedial medulla. *J. Neurophysiol*. 2004; 92: 1982-1989.
- Hiskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974;2:1127-1131.
- Hofer S, Plachky J, Fantl R, Schmidt J, Bardenheuer HJ, Weigand MA. Postoperative pulmonary complications: prophylaxis after noncardiac surgery. *Anaesthesist* 2006; 55:473-84.
- Hölscher AH, Vallböhmer D, Brabender J. The prevention and management of perioperative complications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006; 20:907-23.
- Horn EP, Schroeder F, Wilhelm S, Sessler DI, Standl T, von dem Busche K, Schulte am Esch J. Postoperative pain facilitates nonthermoregulatory tremor. *Anesthesiology* 1999;91:979-84.
- Husted H, Lunn TH, Troelsen A, Gaarn-Larsen L, Kristensen BB, Kehlet H. Why still in hospital after fast-track hip and knee arthroplasty? *Acta Orthop*. 2011; 82: 679-84.
- Ide S, Minami M, Ishihara K, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. Mu opioid receptor-dependent and independent components in effects of tramadol. *Neuropharmacology* 2006; 51:651-8.
- Ilfeld BM, Morey TE, Enneking FK. Infraclavicular perineural local anesthetic infusion: a comparison of three dosing regimens for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 2004; 100:395-402.
- Imani F, Jafarian A, Hassani V, Khan ZH. Propofol-alfentanil vs propofol-remifentanil for posterior spinal fusion including wake-up test. *Br J Anaesth*. 2006;96:583-6.
- Inoue K, Tsuda M, Tozaki-Saitoh H. Modification of neuropathic pain sensation through microglial ATP receptors. *Purinergic Signal*. 2007; 3:311-6.
- Ip HY, Abrishami A, Peng PW, Wong J, Chung F. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2009; 111: 657-77.

- James MK, Feldman PL, Schuster SV et al. Opioid receptor activity of GI 87084 B a novel ultra-short acting analgesic in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991; 259: 712-87.
- Jeal W, Benfield P. Transdermal fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. *Drugs* 1997;53:109-38.
- Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain* 2003;4:407-14.
- Ji RR. Peripheral and central mechanisms of inflammatory pain, with emphasis on MAP kinases. *Current Drug Targets - Inflammation & Allergy* 2004; 3:299-303.
- Ji RR, Zhang Q, Law PY, Low HH, Elde R, Hökfelt T. Expression of mu, delta and kappa-opioid receptor-like immunoreactivities in rat dorsal root ganglia after carrageenan-induced inflammation. *J Neurosci.* 1995; 15:8156-66.
- Jirattanaphochai K, Thienthong S, Sriraj W, Jung S, Pulnitiporn A, Lertsinudom S, Foocharoen T. Effect of parecoxib on postoperative pain after lumbar spine surgery: a bicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008 15;33:132-9.
- Jirattanaphochai K, Jung S. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for postoperative pain management after lumbar spine surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurosurg Spine* 2008;9:22-31.
- Jo HR, Chae YK, Kim YH, Chai HS, Lee WK, Choi SS, Min JH, Choi IG, Choi YS. Remifentanyl-induced pronociceptive effect and its prevention with pregabalin. *Korean J Anesthesiol.* 2011;60:198-204.
- Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006;20:81-99.
- Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, Chauvin M. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005;103:147-55.
- Joshi GP. Multimodal analgesia techniques and postoperative rehabilitation. *Anesthesiol Clin North America* 2005; 23:185-202.
- Joshi GP, Bonnet F, Shah R, Wilkinson RC, Camu F, Fischer B, Neugebauer EA, Rawal N, Schug SA, Simanski C, Kehlet H. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for post thoracotomy analgesia. *Anesth Analg.* 2008;107:1026-40.
- Joshi GP, McCarroll SM, O'Rourke K. Postoperative analgesia after lumbar laminectomy: epidural fentanyl infusion versus patient-controlled intravenous morphine. *Anesth Analg.* 1995;80:511-4.
- Joshi GP, Ogunnaike BO. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiol Clin North America* 2005; 23:21-36.
- Kadiev E, Patel V, Rad P, Thankachan L, Tram A, Weinlein M, Woodfin K, Raffa RB, Nagar S. Role of pharmacogenetics in variable response to drugs: focus on opioids. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008; 4:77-91.

Kalia LV, Gingrich JR, Salter MW. Src in synaptic transmission and plasticity. *Oncogene*. 2004 18; 23:8007-16.

Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112:372-80.

Kapitzke D, Vetter I, Cabot PJ. Endogenous opioid analgesia in peripheral tissues and the clinical implications for pain control. *Ther Clin Risk Manag*. 2005; 1:279-979.

Kato G, Furue H, Katafuchi T, Yasaka T, Iwamoto Y, Yoshimura M. Electrophysiological mapping of the nociceptive inputs to the substantia gelatinosa in rat horizontal spinal cord slices. *Physiol*. 2004; 560:303-15.

Kawamata M, Watanabe H, Nishikawa K, Takahashi T, Kozuka Y, Kawamata T, Omote K, Namiki A. Different mechanisms of development and maintenance of experimental incision-induced hyperalgesia in human skin. *Anesthesiology* 2002; 97:550-9.

Kawasaki Y, Kumamoto E, Furue H, Yoshimura M. Alpha 2 adrenoceptor-mediated presynaptic inhibition of primary afferent glutamatergic transmission in rat substantia gelatinosa neurons. *Anesthesiology* 2003; 98:682-9.

Kaye AD, Baluch A, Kaye AJ, Gebhard R, Lubarsky D. Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibitors and preemptive analgesia in acute pain management. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008; 21:439-45.

Kehlet H. Multimodal approach to postoperative recovery. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15:355-8.

Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*. 1993; 77:1048-56.

Kehlet H, Rathmell JP. Persistent postsurgical pain: the path forward through better design of clinical studies. *Anesthesiology* 2010; 112:514-5.

Kim MK, Nam SB, Cho MJ, Shin YS. Epidural naloxone reduces postoperative nausea and vomiting in patients receiving epidural sufentanil for postoperative analgesia. *Br J Anaesth*. 2007;99:270-5.

Kissin I, Bright C, Bradley L. Acute tolerance to continuously infused alfentanil: the role of cholecystokinin and N-methyl-d-aspartate-nitric oxide systems. *Anesth Analg*. 2000; 91:110-6.

Ko S, Goldstein DH, Van den Kerkhof EG. Definitions of "respiratory depression" with intrathecal morphine postoperative analgesia: a review of the literature. *Can J Anesth*. 2003 50:7 679-688.

Komatsu R, Turan AM, Orhan-Sungur M, McGuire J, Radke OC, Apfel CC. Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia* 2007; 62:1266-80.

Koppert W, Angst M, Alsheimer M, Sittl R, Albrecht S, Schüttler J, Schmelz M. Naloxone provokes similar pain facilitation as observed after short-term infusion of remifentanil in humans. *Pain* 2003; 106:91-9.

Koppert W, Weigand M, Neumann F, Sittl R, Schuettler J, Schmelz M, Hering W. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2004; 98:1050-5.

- Kornick CA, Santiago-Palma J, Moryl N, Payne R, Obbens EA. Benefit-risk assessment of transdermal fentanyl for the treatment of chronic pain. *Drug Saf.* 2003; 26:951-73.
- Kranke P, Eberhart LH. Possibilities and limitations in the pharmacological management of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol.* 2011;28:758-65.
- Kreek MJ, LaForge KS. Stress responsivity, addiction, and a functional variant of the human mu-opioid receptor gene. *Mol Interv.* 2007; 7:74-8.
- Laitinen J, Nuutinen L. Intravenous diclofenac coupled with PCA fentanyl for pain relief after total hip replacement. *Anesthesiology* 1992; 76:194-8.
- Lahtinen P, Kokki H, Hynynen M. Remifentanyl infusion does not induce opioid tolerance after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008; 22:225-9.
- Langley PC, Patkar AD, Boswell KA, Benson CJ, Schein JR. Adverse event profile of tramadol in recent clinical studies of chronic osteoarthritis pain. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:239-51.
- Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009; 10:895-926.
- Lawson JJ, McIlwrath SL, Woodbury CJ, Davis BM, Koerber HR. TRPV1 unlike TRPV2 is restricted to a subset of mechanically insensitive cutaneous nociceptors responding to heat. *J Pain* 2008; 9: 298-308.
- Lee HJ, Pogatzki-Zahn EM, Brennan TJ. The effect of the AMPA/kainate receptor antagonist LY293558 in a rat model of postoperative pain. *J Pain* 2006; 7:768-77.
- Lehmann KA. Tramadol in acute pain. *Drugs.*1997;53 Suppl 2:25-33.
- Lehmann KA, Einnolf C, Eberlein HJ, Nagel R. Transdermal fentanyl for the treatment of pain after major urological operations. A randomized double-blind comparison with placebo using intravenous patient-controlled analgesia. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;41:17-21.
- Lehmann KA, Heinrich C, van Heiss R. Balanced anesthesia and patient-controlled postoperative analgesia with fentanyl: minimum effective concentrations, accumulation and acute tolerance. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1988;39:11-23.
- Lehmann KA, Zech D. Transdermal fentanyl: clinical pharmacology. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7:S8-16.
- Lehmann LJ. Transdermal fentanyl in postoperative pain. *Reg Anest.* 1997; 22: 24-28.
- Leslie K, Myles PS, Chan MT, Paech MJ, Peyton P, Forbes A, McKenzie D; ENIGMA Trial Group. Risk factors for severe postoperative nausea and vomiting in a randomized trial of nitrous oxide-based vs nitrous oxide-free anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2008;101:498-505.
- Le-Wendling L, Enneking FK. Continuous peripheral nerve blockade for postoperative analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008; 21:602-9.
- Linley JE, Rose K, Ooi L. Understanding inflammatory pain: ion channels contributing to acute and chronic nociception. *Pflugers Arch - Eur J Physiol.* 2010; 459:657-69.

Loos MJ, Houterman S, Scheltinga MR, Roumen RM. Evaluating postherniorrhaphy groin pain: Visual Analogue or Verbal Rating Scale? *Hernia* 2008;12:147-51.

Luginbühl M, Gerber A, Schnider TW, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Modulation of remifentanyl-induced analgesia, hyperalgesia, and tolerance by small-dose ketamine in humans. *Anesth Analg.* 2003; 96:726-32.

Lund I, Lundeberg T, Sandberg L, Budh CN, Kowalski J, Svensson E. Lack of interchangeability between visual analogue and verbal rating pain scales: a cross sectional description of pain etiology groups. *BMC Med Res Methodol.* 2005;5:31. Doi 10.1186/1471-2288-5-31.

Luo MC, Chen Q, Ossipov MH, Rankin DR, Porreca F, Lai J. Spinal dynorphin and bradykinin receptors maintain inflammatory hyperalgesia. *J Pain* 2008; 9:1096-105.

MacLeskey CH. Transdermal fentanyl for postoperative pain following lower abdominal surgery. *Anesth Analg.* 1990; S-264.

Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth.* 2008; 101:77-86.

Manullang J, Egan TD. Remifentanyl's effect is not prolonged in a patient with pseudocholinesterase deficiency. *Anesth Analg.* 1999; 89:529-530.

Martin F, Cherif K, Gentili ME, Enel D, Abe E, Alvarez JC, Mazoit JX, Chauvin M, Bouhassira D, Fletcher D. Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery, and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty. *Anesthesiology* 2008; 109:118-23.

Martínez Rodríguez R, Campello Ros D, Sopena García R. Anaesthetic treatment in the removal of a cardiac hydatid cyst. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2012; 59:390-3.

Matamalas A, Ramírez M, Mojal S, García De Frutos A, Molina A, Saló G, Lladó A, Cáceres E. The visual analog scale and a five-item verbal rating scale are not interchangeable for back pain assessment in lumbar spine disorders. *Spine (Phila)* 2010; 35:E1115-9.

Mather LE, Gourlay GK. Pharmacokinetics of fentanyl 1991. Transdermal fentanyl, Lehmann KA y Zech D editores, pp 73-93. (ISBN 3-540-544402).

Mathiesen O, Jacobsen LS, Holm HE, Randall S, Adamiec-Malmstroem L, Graungaard BK, Holst PE, Hilsted KL, Dahl JB. Pregabalin and dexamethasone for postoperative pain control: a randomized controlled study in hip arthroplasty. *Br J Anaesth.* 2008;101:535-41

Mathiesen O, Møiniche S, Dahl JB. Gabapentin and postoperative pain: a qualitative and quantitative systematic review, with focus on procedure. *BMC Anesthesiol.* 2007; 7:6. Doi: 10.1186/1471-2253-7-6.

Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth.* 2011;106:292-7.

Mayoral V, Gomar C, Sabaté S, Canet J, García-Mora G, Camps M. Medicina perioperatoria y tratamiento del dolor crónico en Cataluña Perioperative Care and Treatment of Chronic Pain in Catalonia, Spain. *Medicina Clínica.* 2006 126 Sup 2: 68-74.

- Mayer DJ, Price DD. Central nervous system, mechanisms of analgesia. *Pain* 1976; 2:379-404.
- McCleane GJ, Suzuki R, Dickenson AH. Does a single intravenous injection of the 5HT₃ receptor antagonist ondansetron have an analgesic effect in neuropathic pain? A double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Anesth Analg*. 2003; 97:1474-8.
- McKenzie A, Sherwood M. Continuous spinal analgesia after extensive lumbar spine surgery. *Anaesth Intensive Care* 2009;37:473-6.
- McLain RF, Kalfas I, Bell GR, Tetzlaff JE, Yoon HJ, Rana M. Comparison of spinal and general anesthesia in lumbar laminectomy surgery: a case-controlled analysis of 400 patients. *J Neurosurg Spine* 2005; 2:17-22.
- McLain RF, Bell GR, Kalfas I, Tetzlaff JE, Yoon HJ. Complications associated with lumbar laminectomy: a comparison of spinal versus general anesthesia. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004; 29:2542-7.
- Meissner W, Ullrich K, Zwacka S. Benchmarking as a tool of continuous quality improvement in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol*. 2006; 23:142-8.
- Meyer RA, Ringkamp M, Cambell Jn, Raja SN. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. *Wall and Melzack's Textbook of pain*, SB McMahon and Kolzenbourg eds. (Elsevier) 2006: 3-34 p. ISBN 0-443-07287-6.
- Miguel R, Kreitzer JM, Reinhart D et al. Postoperative pain control with a new transdermal fentanyl delivery system. A multicenter trial. *Anesthesiology* 1995; 83: 470-477.
- Milbrandt TA, Singhal M, Minter C, McClung A, Talwalkar VR, Iwinski HJ, Walker J, Beimesch C, Montgomery C, Sucato DJ. A comparison of three methods of pain control for posterior spinal fusions in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34:1499-503.
- Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, Pinardi G. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain* 2006; 121: 22-28.
- Miranda HF, Romero MA, Puig MM. Antinociceptive and anti-exudative synergism between dexketoprofen and tramadol in a model of inflammatory pain in mice. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012;26:373-82.
- Minville V, Lubrano V, Bounes V, Pianezza A, Rabinowitz A, Gris C, Samii K, Fourcade O. Postoperative analgesia after total hip arthroplasty: patient-controlled analgesia versus transdermal fentanyl patch. *J Clin Anesth*. 2008;20:280-3.
- Mitra S. Opioid-induced hyperalgesia: pathophysiology and clinical implications. *Opioid Manag*. 2008;4:123-30.
- Mizrak A, Erbagci I, Arici T, Ozcan I, Ganidagli S, Tatar G, Oner U. Ketamine versus propofol for strabismus surgery in children. *Clin Ophthalmol*. 2010;19;4:673-9.
- Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 8 :CD007076.
- Munk S, Dalsgaard J, Bjerggaard K, Andersen I, Hansen TB, Kehlet H. Early recovery after fast-track Oxford unicompartmental knee arthroplasty. *Acta Orthop*. 2012;83:41-5.

Murray JM, Derbyshire S, Shields MO. Lower limb blocks. *Anaesthesia* 2010 ; 65:57-66.

Neves SR, Ram PT, Iyengar R. G protein pathways. *Science* 2002; 296:1636-9.

Peng PW, Sandler AN. A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. *Anesthesiology* 1999; 90:576-99.

Noguchi N, Kamizato K, Fuchibe M, Miyata Y, Kakinohana M, Nagata O, Sugahara K. Breathing pattern and postoperative analgesia at various effect-site concentrations of fentanyl. *Masui*. 2009;58:1236-43.

Okamoto Y, Tsuneto S, Tsugane M, Takagi T, Uejima E. A retrospective chart review of opioid-induced nausea and somnolence on commencement for cancer pain treatment. *J Opioid Manag.* 2010;6:431-4.

Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress HG, Langford R, Likar R, Raffa RB, Sacerdote P. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008;8:287-313.

Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000; 93:1123-33.

Pert CB, Kuhar MJ, Snyder SH. Opiate receptor: autoradiographic localization in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1976; 73:3729-33.

Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol.* 2006; 80: 53-83.

Pham Dang C, Delécrin J, Péréon Y, Falconi I, Passuti N, Malinge M, Pinaud M. Epidural analgesia after scoliosis surgery: electrophysiologic and clinical assessment of the effects of bupivacaine 0.125% plus morphine versus ropivacaine 0.2% plus morphine. *J Clin Anesth.* 2008; 20:17-24.

Plezia PM, Kramer TH, Linford J, Hameroff SR. Transdermal fentanyl: pharmacokinetics and preliminary clinical evaluation. *Pharmacotherapy* 1989; 9:2-9.

Priestley JV, Michael GJ, Averill S, Liu M, Willmott N. Regulation of nociceptive neurons by nerve growth factor and glial cell line derived neurotrophic factor. *Can J Physiol Pharmacol.* 2002; 80:495-505.

Quiroga P, Albala C, Klaasen G. Validation of a screening test for age associated cognitive impairment, in Chile. *Rev Med Chil.* 2004; 132:467-78.

Radbruch L, Grond S, Lehmann KA. A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain. *Drug Saf.* 1996;15:8-29.

Rahman W, D'Mello R, Dickenson AH. Peripheral nerve injury-induced changes in spinal α_2 -adrenoceptor-mediated modulation of mechanically evoked dorsal horn neuronal responses. *J Pain* 2008; 9: 350-9.

Rajpal S, Gordon DB, Pellino TA, Strayer AL, Brost D, Trost GR, Zdeblick TA, Resnick DK. Comparison of perioperative oral multimodal analgesia versus IV PCA for spine surgery. *J Spinal Disord Tech.* 2010;23:139-45.

- Ramsay M, Savege T, Simpson B, Goodwin R. Controlled Sedation with Alphaxalone - Alphadolone. *Br Med J.* 1974; 22; 2: 656–659.
- Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 21:CD004318.
- Reid AJ, Mantovani C, Shawcross SG, Terenghi G, Wiberg M. Phenotype of distinct primary sensory afferent subpopulations and caspase-3 expression following axotomy. *Histochem Cell Biol.* 2011;136:71-8.
- Reich DL, Hossain S, Krol M, Baez B, Patel P, Bernstein A, Bodian CA. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesth Analg.* 2005;101:622-8.
- Reich A, Szepletowski JC. Opioid-induced pruritus: an update. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35:2-6.
- Richebé P, Beaulieu P. Perioperative pain management in the patient treated with opioids: continuing professional development. *Can J Anaesth.* 2009; 56:969-81.
- Richebé P, Pouquet O, Jelacic S, Mehta S, Calderon J, Picard W, Rivat C, Cahana A, Janvier G. Target-controlled dosing of remifentanyl during cardiac surgery reduces postoperative hyperalgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011; 25:917-25.
- Richebé P, Rivalan B, Rivat C, Laulin JP, Janvier G, Maurette P, Simonnet G. Effects of sevoflurane on carrageenan- and fentanyl-induced pain hypersensitivity in Sprague-Dawley rats. *Can J Anaesth.* 2009; 56:126-35.
- Richebé P, Rivat C, Creton C, Laulin JP, Maurette P, Lemaire M, Simonnet G. Nitrous oxide revisited. Evidence for potent anti-hyperalgesic properties. *Anesthesiology* 2005; 103:845–54.
- Richman JM, Liu SS, Courpas G, Wong R, Rowlingson AJ, McGready J, Cohen SR, Wu CL. Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. *Anesth Analg.* 2006; 102:248-57.
- Roberge CW, McEwen M. The effects of local anesthetics on postoperative pain. *AORN J.* 1998; 68:1003-12.
- Röhm KD, Riechmann J, Boldt J, Suttner SW, Piper SN. Total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl is associated with a nearly twofold higher incidence in postanesthetic shivering than desflurane-fentanyl anesthesia. *Med Sci Monit.* 2006;12: CR452-6.
- Romero A, Miranda HF, Puig MM. Antinociceptive effects of morphine, fentanyl, tramadol and their combination, in morphine-tolerant mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010;97:363-9.
- Rosenberg J. Hypoxaemia in the general surgical ward-a potential risk factor? *Eur J Surg.* 1994;160:657-61.
- Rusy LM, Hainsworth KR, Nelson TJ, Czarnecki ML, Tassone JC, Thometz JG, Lyon RM, Berens RJ, Weisman SJ. Gabapentin use in pediatric spinal fusion patients: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesth Analg.* 2010 1; 110:1393-8.
- Rygh LJ, Hole K, Tjølsen A. Molecular mechanisms in acute and chronic pain states. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005; 125:2374-7.

- Salengros JC, Huybrechts I, Ducart A, Faraoni D, Marsala C, Barvais L, Cappello M, Engelman E. Different anesthetic techniques associated with different incidences of chronic post-thoracotomy pain: low-dose remifentanil plus presurgical epidural analgesia is preferable to high dose remifentanil with postsurgical epidural analgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010 ;24:608-16.
- Sandler AN, Baxter AD, Katz J, Samson B, Friedlander M, Norman P, Koren G, Roger S, Hull K, Klein J. A double-blind, placebo-controlled trial of transdermal fentanyl after abdominal hysterectomy. Analgesic, respiratory, and pharmacokinetic effects. *Anesthesiology* 1994; 81:1169-80.
- Sathyan G, Guo C, Sivakumar K, Gidwani S, Gupta S. Evaluation of the bioequivalence of two transdermal fentanyl systems following single and repeat applications. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21:1961-8.
- Schmidt S, Bethge C, Förster MH, Schäfer M. Enhanced postoperative sensitivity to painful pressure stimulation after intraoperative high dose remifentanil in patients without significant surgical site pain. *Clin J Pain.* 2007; 23:605-11.
- Schumann R, Shikora S, Weiss JM, et al. A comparison of multimodal perioperative analgesia to epidural pain manage-after gastric bypass surgery. *Anesth Analg.* 2003; 96: 469-74.
- Selden NR, Carlson JD, Cetas J, Close LN, Heinricher MM. Purinergic actions on neurons that modulate nociception in the rostral ventromedialmedulla. *Neuroscience* 2007; 146: 1808–1816.
- Selinger K.; Nation RI.; Smith A: Enzimatic and chemical hidrolisis of Remifentanil. *Anesthesiology* 1995; 83: A3857.
- Sen H, Sizlan A, Yanarates O, Emirkadi H, Ozkan S, Dagli G, Turan A. A comparison of gabapentin and ketamine in acute and chronic pain after hysterectomy. *Anesth Analg.* 2009; 109:1645-50.
- Sessler DI. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology* 2008;109:318-38.
- Sevarino FB. Postoperative analgesia with parenteral opioids: does continuous delivery utilizing a transdermal opioid preparation affect analgesic efficacy or patient safety *J Clin Anesth.* 1997; 9: 173-8.
- Shamim F, Hoda MQ, Samad K, Sabir S. Comparison between tramadol and pethidine in patient controlled intravenous analgesia. *J Pak Med Assoc.* 2006 ; 56:433-6.
- Shapiro A, Zohar E, Hoppenstein D, Ifrach N, Jedeikin R, Fredman B. A comparison of three techniques for acute postoperative pain control following major abdominal surgery. *J Clin Anesth.* 2003;15:345-50.
- Singler B, Tröster A, Manering N, Schüttler J, Koppert W. Modulation of remifentanil-induced postinfusion hyperalgesia by propofol. *Anesth Analg.* 2007;104:1397-403.
- Sommer M, de Rijke JM, van Kleef M, Kessels AG, Peters ML, Geurts JW, Gramke HF, Marcus MA. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *European Journal of Anaesthesiology* 2007; 6:1-8.
- Southam MA. transdermal fentanyl therapy: system design pharmacokinetics and efficacy. *Anti-cancer Drugs* 1995;6: 29-34.

- Sprenger T, Berthele A, Platzer S, Boecker H, Tölle TR. What to learn from in vivo opioidergic brain imaging? *Eur J Pain*. 2005; 9:117-21.
- Srikandarajah S, Gilron I. Systematic review of movement evoked pain versus pain at rest in postsurgical clinical trials and meta-analyses: a fundamental distinction requiring standardized measurement. *Pain* 2011;152: 1734-9.
- Stein C, Gramsch C, Herz A. Intrinsic mechanisms of antinociception in inflammation: local opioid receptors and beta-endorphin. *J Neurosci*. 1990; 10:1292-8.
- Svensson CI, Brodin E. Spinal astrocytes in pain processing: non-neuronal cells as therapeutic targets. *Mol Interv*. 2010; 10:25-38.
- Tarradell R, Pol O, Barrera E, Puig M. Respiratory and analgesic effects of meperidine and tramadol in patients undergoing orthopedic surgery. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 1996; 18: 211-218.
- Teasell RW, Arnold JM. Alpha-1 adrenoceptor hyperresponsiveness in three neuropathic pain states: complex regional pain syndrome 1, diabetic peripheral neuropathic pain and central pain states following spinal cord injury. *Pain Res Manag*. 2004; 9:89-97.
- Thompson JP, Bower S, Liddle AM, Rowbotham DJ. Perioperative pharmacokinetics of transdermal fentanyl in elderly and young adult patients. *Br J Anaesth*. 1998;81:152-4.
- Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg*. 2007; 104:1545-56.
- Tominaga M, Ogawa H, Takamori K. Possible roles of epidermal opioid systems in pruritus of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2007;127:2228-35.
- Treede RD, Kenshalo D, Gracely R, Jones A. The cortical representation of pain. *Pain* 1999; 79:105-11.
- Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid Pharmacology. *Pain Physician* 2008; 11:S133-153.
- Turchan-Cholewo J, Dimayuga FO, Ding Q, Keller JN, Hauser KF, Knapp PE, Bruce-Keller AJ. Cell-specific actions of HIV-Tat and morphine on opioid receptor expression in glia. *J Neurosci Res*. 2008; 86:2100-10.
- Unterrainer AF, Al-Schameri AR, Piotrowski WP, Krombholz-Reindl MA, Schmid AL, Hitzl W. Opioid sparing effect of epidural levobupivacaine on postoperative pain treatment in major spinal surgery. *Middle East J Anesthesiol*. 2008;19:781-8.
- Vaida SJ, Ben David B, Somri M, Croitoru M, Sabo E, Gaitini L. The influence of preemptive spinal anesthesia on postoperative pain. *J Clin Anesth*. 2000; 12:374-7.
- Van Bastelaere M, Rolly G, Abdullah NM. Postoperative analgesia and plasma levels after transdermal fentanyl for orthopedic surgery: double-blind comparison with placebo. *J Clin Anesth*. 1995;7:26-30.
- Vardanyan A, Wang R, Vanderah TW, Ossipov MH, Lai J, Porreca F, King T. TRPV1 receptor in expression of opioid-induced hyperalgesia. *J Pain* 2009 ; 10:243-52.

Vardeh D, Wang D, Costigan M, Lazarus M, Saper CB, Woolf CJ, Fitzgerald GA, Samad TA. COX2 in CNS neural cells mediates mechanical inflammatory pain hypersensitivity in mice. *J Clin Invest.* 2009; 119:287-94.

Varpe P, Huhtinen H, Rantala A, Grönroos J. Thromboprophylaxis following surgery for colorectal cancer - is it worthwhile after hospital discharge? *Scand J Surg.* 2009; 98:58-61.

Varvel JR, Shafer SL, Hwang SS, Coen PA, Stanski DR. Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology* 1989;70:928-34.

Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 1992; 47:291-6.

Vintar N, Pozlen G, Rawal N, Godec M, Rakovec S. Incisional self-administration of bupivacaine or ropivacaine provides effective analgesia after inguinal hernia repair. *Can J Anaesth.* 2002; 49:481-6.

Vintar N, Rawal N, Veselko M. Intraarticular patient-controlled regional anesthesia after arthroscopically assisted anterior cruciate ligament reconstruction: ropivacaine/morphine/ketorolac versus ropivacaine/morphine. *Anesth Analg.* 2005;101:573-8.

Viscusi ER, Schechter LN. Patient-controlled analgesia: Finding a balance between cost and comfort. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63:S3-13.

Von Borman B. Clinical experience. In Lehmann KA, Zech D, editors. *Transdermal fentanyl.* Berlin Springer 1991: 141-148.

Waechter FL, Sampaio JA, Pinto RD, Alvares-Da-Silva MR, Pereira-Lima L. A comparison between topical and infiltrative bupivacaine and intravenous meperidine for postoperative analgesia after inguinal herniorrhaphy. *Am Surg.* 2001; 67:447-50.

Wagner KJ, Sprenger T, Kochs EF, Tölle TR, Valet M, Willoch F. Imaging human cerebral pain modulation by dose-dependent opioid analgesia: a positron emission tomography activation study using remifentanyl. *Anesthesiology* 2007; 106:548-56.

Warfield CA, Kahn CH. Acute pain management: programs in US hospitals and experiences and attitudes among US adults. *Anesthesiology* 1995; 83: 1090- 4.

White PF, Kehlet H, Neal JM, Schricker T, Carr DB, Carli F. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth Analg.* 2007; 104:1380-96.

White PF. Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9:76-82.

White WD, Pearce DJ, Norman J. Postoperative analgesia: a comparison of intravenous on-demand fentanyl with epidural bupivacaine. *Br Med J.* 1979 21; 2:166-7.

Wilder-Smith OH, Arendt-Nielsen L. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. *Anesthesiology* 2006; 104: 601-7.

Wilson RJT, Leith S, Jackson IJB, et al Pre-emptive analgesia from intravenous administration of opioids: no effect with alfentanil. *Anesthesia* 1994; 49:591-3.

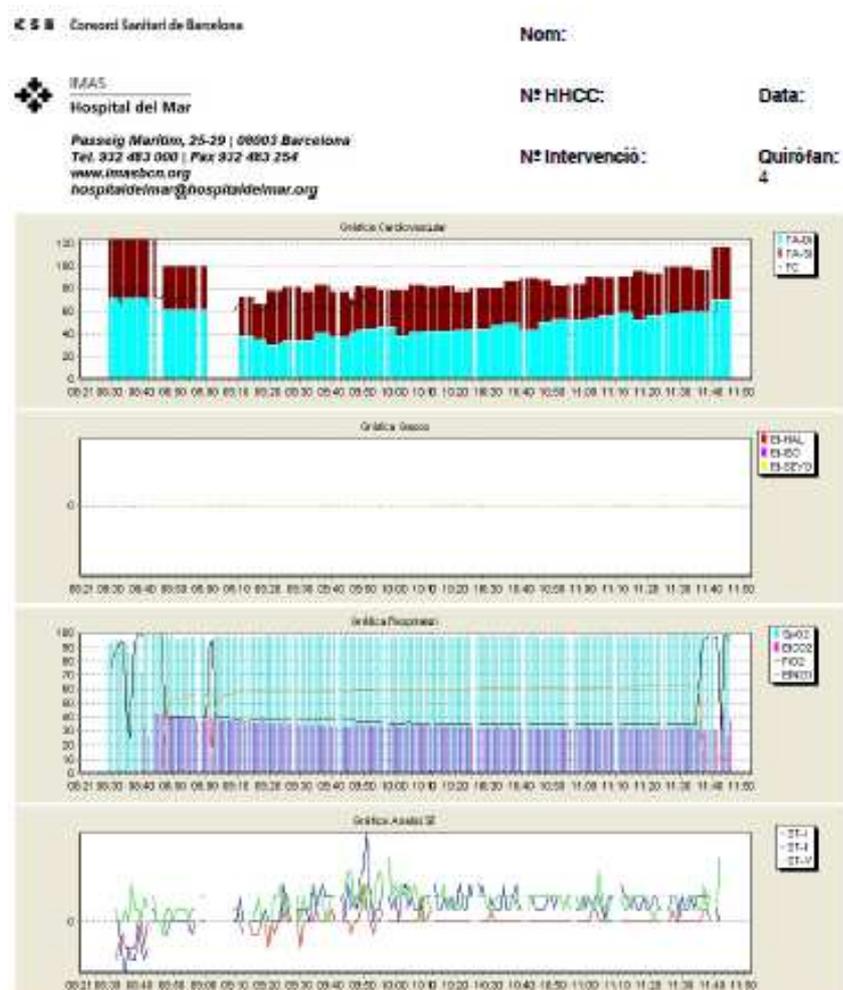
- Wolf M, Eberhart A, Glossmann H, Striessnig J, Grigorieff N. Visualization of the domain structure of an L-type Ca²⁺ channel using electron cryo-microscopy. *J Mol Biol.* 2003 5; 332:171-82.
- World Health Organization (WHO) 1986. Guidelines for cancer pain management, based on three-step analgesic ladder Cancer Pain Relief and Palliative Care, Switzerland WHO1990.
- Wright C, Haster JG, Southam M: Post-hoc pharmacodynamic analysis by blood level stratification. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:133.
- Wrona D. Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. *J Neuroimmunol.* 2006; 172:38-58.
- Wu CL, Cohen SR, Richman JM, Rowlingson AJ, Courpas GE, Cheung K, Lin EE, Liu SS. Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis. *Anesthesiology* 2005; 103:1079-88.
- Wu LJ, Xu H, Ko SW, Yoshimura M, Zhuo M. Feed-forward inhibition: a novel cellular mechanism for the analgesic effect of substance P. *Mol Pain* 2005 18; 1:34.
- Yazar MA, Inan N, Ceyhan A, Sut E, Dikmen B. Postoperative analgesic efficacy of intravenous dexketoprofen in lumbar disc surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2011;23:193-7.
- Yee JP, Bruno J. Evaluation of effects of ketorolac tromethamine on bleeding time and ex vivo platelet aggregations test: A graduated dose response study in male and female subjects. Sintex final report, 1986 CL 3684, Study ICM 760.
- Yee JP, Wildman K, Renneke G. A comparison of the analgesic safety and efficacy of multiple doses of ketorolac tromethamine and morphine sulfate. Syntex final report, 1987, CL 3849, Study ICM 1060.
- Yufune S, Takamatsu I, Masui K, Kazama T. Effect of remifentanyl on plasma propofol concentration and bispectral index during propofol anaesthesia. *BrJ Anaesth.* 2011; 106:208-14.
- Yukawa Y, Kato F, Ito K, Nakashima H, Machino M, Hirano K, Tauchi R. A case-control study of preemptive analgesia for postoperative pain in patients undergoing posterior lumbar interbody fusion: continuous subcutaneous morphine alone and combined with intrathecal injection. *J Spinal Disord Tech.* 2010; 23:333-7.
- Zelcer S, Kolesnikov Y, Kovalyshyn I, Pasternak DA, Pasternak GW. Selective potentiation of opioid analgesia by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Brain Res.* 2005;1040:151-6.

ANEXOS

1. Escala de sedación de Ramsay

- 1: Agitado
- 2: Consciente, colaborador
- 3: Somnoliento
- 4: Dormido, despierta frente a pequeños estímulos
- 5: Dormido, sólo responde frente estímulos intensos
- 6: No responde a estímulos intensos

2. Registro intraoperatorio de constantes vitales (caso real)



Gràfica cardiovascular en que se observan la evolución de la FC (línea negra) y la PA sistólica (marrón) y diastólica (azul); gráfica de gases halogenados sin registros; gráfica de gases espirados oxígeno (azul), CO₂ (rosado), N₂O (línea marrón) y FiO₂ inspirado. Gráfica variación segmento ST.

3. Hoja de recogida de datos en la URPA

Tiempos	Hora ingreso	16:00	24:00	32 h (8:00)
F.C.				
PAS				
PAD				
PAM				
FR				
VM				
% Sat O ₂				
EVA reposo				
EVA movimiento				
Esc. Numérica (ECN)				
Esc. Alivio Dolor (ECAD)				
Ramsay				
Tramadol /Morfina				
Nauseas				
Vómitos				
Prurito				
Temblor				
Depresión respiratoria				
Otros efectos indeseables				

Registro de datos en el Postoperatorio Inmediato en la URPA: al ingreso, a las 16, 24 y 32 h desde la aplicación del parche. Las 32 h coincidía con las 8:00 h del día siguiente a la cirugía.

4. Evaluación de los efectos indeseables

Nauseas: si-no

Vómitos: escala del 0-4

0- sin vómitos

1- aislados

2- repetidos

3- frecuentes

4- incoercibles

Prurito: si-no

Temblor: si-no

Depresión respiratoria: FR < 8 rpm y %Sat O₂ < 90% durante 1 minuto (KoS y cols. 2003).

5. Evaluación del nivel de conciencia

Test de orientación abreviado (Mini-mental State Evaluation), contiene cinco preguntas de orientación en el tiempo y cinco de orientación de lugar.

Son las siguientes:

- ¿En qué año estamos?
- ¿En qué estación?
- ¿En qué mes y año?
- ¿Que fecha es hoy?
- ¿Que día de la semana?
- ¿En qué país estamos?
- ¿En qué provincia estamos?
- ¿En qué ciudad?
- ¿Cual es el nombre del hospital?
- ¿En qué planta del edificio estamos?

Evaluación OASS (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale)

Nivel de sedación	Respuesta verbal al llamarle por el nombre	Velocidad de la respuesta verbal	Expresión facial	Apertura ocular
1 (en estado de alerta)	Respuesta a voz baja	Normal	Normal	Ojos abiertos
2	Respuesta voz normal	Lenta	Relajación media	Ojos medio cerrados
3	Respuesta a voz normal y repetitiva	Muy Lenta	Relajación marcada	Ptosis marcada
4	Respuesta a tono alto o grito	Le cuesta mucho responder	Sin respuesta	Sin respuesta
5 (profundamente dormido)	Sin respuesta	Sin respuesta	Sin respuesta	Sin respuesta

Adaptado de Calderón E y cols. 2003 (versión original de Chernik DA 1990).

6. Escala Categórica Numérica (ECN) de evaluación del dolor: se solicita al paciente que diga la palabra que describe mejor su dolor actual.

- 0: sin dolor
- 1: dolor leve
- 2: dolor moderado
- 3: dolor intenso
- 4: dolor muy intenso

7. Escala Categórica de Alivio del Dolor (ECAD): se solicita la palabra que describa mejor el alivio del dolor.

- 0: sin alivio
- 1: alivio moderado
- 2: alivio bueno
- 3: sin dolor

8. Hoja de recogida de datos en la Unidad de Hospitalización

Tiempo desde parche	32 h	44 h	56 h	68 h	72 h	80 h
FC					R E T I R A D A D E L P A R C H E Y P C A	
PAS						
PAD						
PAM						
FR						
VM						
%Sat O ₂						
EVA reposo						
EVA movimiento						
Esc. Numérica (ECN)						
Esc. Alivio Dolor (ECAD)						
E. Ramsay						
Consumo ketorolaco (mg)						
Consumo tramadol (mg)						
Nauseas						
Vómitos						
Prurito						
Efectos Indeseables						

Registro de datos en el Postoperatorio Tardío en la UH: al ingreso, a las 32, 44, 56 y 68 h desde la aplicación del parche. Las constantes en este periodo se registraron cada 12 horas y una vez finalizado el tratamiento se hizo el último registro (8 horas después).