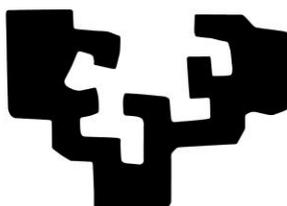


eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA

***ANALGESIA POSTOPERATORIA MEDIANTE  
INFUSIÓN DE ANESTÉSICO LOCAL A TRAVÉS  
DE UN CATÉTER INTERFASCIAL EN CIRUGÍA  
COLORRECTAL LAPAROSCÓPICA***

**JOSEBA GONZÁLEZ GARCÍA**

DIRECTORES:

Dr. Vicente Portugal Porras

Dra. Sorkunde Telletxea Benguria

AÑO 2016



## AGRADECIMIENTOS

- En primer lugar agradecer a mis padres por todo su esfuerzo, dedicación y apoyo, ya que gracias a su ayuda y comprensión, pude formarme primero como persona y después como médico.
- A mis directores de tesis, el Dr. Vicente Portugal y la Dra. Sorkunde Telletxea, por toda la ayuda y colaboración recibida, además de creer y confiar en la realización de mi tesis.
- Al profesor Ignacio García-Alonso Montoya por su amistad, además de por haber recibido todo su apoyo y comprensión durante la realización de la tesis.
- A mis tutores durante la residencia (Dra. Pilar Pérez Sánchez y Dr. Oscar González Larrocha) por la formación y la motivación que de ellos recibí durante mi residencia.
- A mis compañeros/as del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor del Hospital de Galdakao-Usansolo, que de una forma u otra, han ayudado en la confección y elaboración de la tesis.
- A mis compañeros/as de residencia que formaron parte de mi formación (2009/2013) en la especialidad de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor en el Hospital de Galdakao-Usansolo.

- A los componentes de la Unidad del Dolor Agudo del Hospital de Galdakao-Usansolo por su colaboración de forma activa y desinteresada en la recogida de los distintos datos para la elaboración de la tesis.
- Al departamento de Bioestadística e Investigación del Hospital de Galdakao-Usansolo, con mención especial para Urko Aguirre Larracochea por su gran paciencia y ayuda a la hora de explicar y comprender la bioestadística, siendo indispensable para la elaboración de la tesis.
- Al equipo de cirujanos/as y enfermeros/as que formaban parte de los quirófanos del Hospital de Galdakao-Usansolo, así como al resto del personal del Hospital de Galdakao-Usansolo que de forma desinteresada colaboraron en la realización de la tesis.
- A la ayuda recibida por parte del Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco por subvencionar el proyecto de investigación, con el que se sufragaron parte de los gastos de este estudio.
- Y finalmente a todos los pacientes que de forma voluntaria formaron parte del estudio, ya que sin su participación este trabajo no se hubiese podido llevar a cabo.

*“Lo que oyes lo olvidas, lo que ves lo  
recuerdas, lo que haces lo aprendes”*

Anónimo



## ABREVIATURAS

- **A/A**: analgésicos antitérmicos
- **AINEs**: antiinflamatorios no esteroideos
- **AL**: anestésico local
- **ASA**: American Society of Anesthesiologists
- **ATB**: antibiótico
- **CCR**: cáncer colorrectal
- **CI**: consentimiento informado
- **CIF**: catéter interfascial
- **CL**: cirugía laparoscópica
- **CLM**: cloruro mórfoico
- **COX**: ciclooxigenasa
- **Cp**: concentración plasmática
- **DAP**: dolor agudo postoperatorio
- **DCP**: dolor crónico postoperatorio
- **ECG**: electrocardiograma
- **ENV**: Escala Numérica Verbal
- **EVA**: Escala Visual Analógica
- **FC**: frecuencia cardíaca
- **FT**: fast-track
- **HQ**: herida quirúrgica
- **IM**: intramuscular
- **IMC**: índice masa corporal
- **IQ**: intervención quirúrgica
- **IV**: intravascular
- **LCR**: líquido cefalorraquídeo
- **NMDA**: receptores ionotrópicos de aspartato y glutamato
- **MEAC**: concentración analgésica mínima efectiva
- **PCA**: Patient controlled analgesia
- **SED**: Sociedad Española del Dolor
- **SEDAR**: Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor
- **SNC**: sistema nervioso central
- **SNP**: sistema nervioso periférico
- **SOE**: sistema opioide endógeno
- **SP**: sustancia P
- **TAS**: tensión arterial sistólica
- **UDA**: Unidad del Dolor Agudo
- **URPA**: unidad de recuperación posanestésica
- **Vd**: volumen distribución



# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>13</b>
1.1. Mecanismos de la transmisión y modulación del dolor .....	18
1.1.1. Dolor: definición, tipos y características .....	18
1.1.2. Neuroanatomía .....	23
1.1.2.1. Sistemas periféricos: nociceptores .....	23
1.1.2.2. Modulación inhibitoria de la nocicepción .....	27
1.1.3. Neuroquímica .....	28
1.1.3.1. Mecanismos de activación y modulación de los nociceptores .....	29
1.1.4. Plasticidad neuronal .....	38
1.2. Dolor agudo postoperatorio .....	45
1.2.1. Fisiopatología del dolor tras lesión tisular .....	45
1.2.2. Definición y conceptos generales .....	47
1.2.3. Prevalencia .....	48
1.2.4. Tratamiento inadecuado del DAP .....	53
1.2.5. Problemática del tratamiento inadecuado del DAP .....	57
1.2.5.1. Repercusiones .....	58
1.2.5.2. Causas .....	61
1.2.6. Impacto económico .....	63
1.2.7. Nacimiento de las unidades de dolor agudo .....	66
1.3. Tratamiento farmacológico del dolor .....	67
1.3.1. Analgésicos opioides .....	69
1.3.1.1. Clasificación .....	69
1.3.1.2. Morfina .....	71
1.3.2. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y analgésicos-antitérmicos (A/A) .....	79
1.3.2.1. Clasificación .....	79
1.3.2.2. Metamizol .....	81
1.3.3. Anestésicos locales.....	87

1.3.3.1. Concepto y características fisicoquímicas .....	87
1.3.3.2. Clasificación .....	89
1.3.3.3. Levobupivacaina .....	92
1.4. Modalidades de tratamiento del DAP .....	98
1.4.1. Analgesia “PRE-EMPTIVE” .....	101
1.4.2. Analgesia balanceada o multimodal .....	105
1.4.3. Analgesia controlada por el paciente .....	112
1.4.3.1. Fundamentos de la PCA .....	113
1.4.3.2. Aplicación clínica .....	116
1.5. Analgesia postoperatoria en cirugía colorrectal .....	124
1.5.1. Epidemiología del cáncer colorrectal .....	124
1.5.2. Tratamiento del cáncer colorrectal .....	125
1.5.3. Cirugía laparoscópica en el cáncer colorrectal .....	127
1.5.4. Analgesia en la cirugía laparotómica .....	129
1.5.5. Analgesia en la cirugía laparoscópica .....	130
1.5.6. Rehabilitación multimodal (FAST-TRACK) en cirugía laparoscópica colorrectal .....	137
<b>2. HIPÓTESIS DE ESTUDIO .....</b>	<b>143</b>
2.1. Hipótesis principal .....	145
2.2. Hipótesis secundarias .....	145
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>147</b>
3.1. Objetivo principal .....	149
3.2. Objetivos secundarios .....	149
<b>4. MATERIAL Y METODOS .....</b>	<b>151</b>
4.1. Estudio piloto .....	153
4.1.1. Selección de pacientes.....	154
4.1.2. Protocolo analgésico .....	155
4.2. Estudio definitivo .....	162
4.2.1. Selección de pacientes .....	162
4.2.2. Protocolo analgésico .....	164

4.3. Análisis estadístico .....	179
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>181</b>
5.1. Estudio piloto .....	183
5.2. Estudio definitivo.....	189
5.2.1. Pérdidas en el estudio .....	189
5.2.2. Pacientes incluidos en el estudio .....	191
5.2.2.1. Variables sociodemográficas y antropométricas .....	191
5.2.2.2. Situación basal preoperatoria .....	192
5.2.2.3. Variables quirúrgicas .....	196
5.2.2.4. Variables neoplásicas .....	198
5.2.2.5. Variables resultados (CLM y ENV) .....	201
5.2.2.5.1. Escala numérica verbal (ENV) .....	201
5.2.2.5.2. Consumo de cloruro mórfico (CLM) .....	208
5.2.2.6. Complicaciones .....	211
5.2.2.7. Tiempo de hospitalización .....	216
5.2.2.8. Grado de satisfacción .....	216
5.2.2.9. Evaluación del dolor persistente .....	219
5.2.2.10 Múltiples asociaciones .....	221
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>223</b>
6.1. Consideraciones y sugerencias .....	267
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>271</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>275</b>
<b>9. ANEXOS .....</b>	<b>297</b>
9.1. ANEXO 1. Protocolo de manejo perioperatorio en cirugía colorrectal .....	299
9.2. ANEXO 2. Consentimiento informado para el paciente para la analgesia multimodal tras colectomía derecha laparoscópica.....	305
9.3. ANEXO 3. Protocolo de la analgesia multimodal en el postoperatorio tras cirugía de colon laparoscópica .....	307
9.4. ANEXO 4. Informe del comité ético de investigación clínica.....	308

9.5. ANEXO 5. Evaluación de la analgesia multimodal en el postoperatorio tras colectomía derecha laparoscópica .....	311
9.6. ANEXO 6. Consentimiento informado para el paciente para analgesia multimodal tras cirugía de colon laparoscópico .....	313
9.7. ANEXO 7. Evaluación de la analgesia multimodal en el postoperatorio tras cirugía de colon laparoscópica .....	315
9.8. ANEXO 8. Grado de satisfacción .....	319
9.9. ANEXO 9. Encuesta telefónica → reevaluación .....	320

# **INTRODUCCIÓN**



## 1. INTRODUCCIÓN

Un recorrido por la Historia de la Cirugía nos enseña que desde sus inicios hasta el momento actual el dolor ha acompañado a los actos quirúrgicos, limitando el éxito de los mismos. El estudio pormenorizado de sus causas ha permitido conocer sus mecanismos de producción. Del mismo modo, sus consecuencias y la influencia de las mismas en el devenir postoperatorio son ampliamente conocidas en la actualidad. Así, la prevención de la aparición del dolor y su tratamiento han sido y continúan siendo el eje central de innumerables esfuerzos, fruto de los cuales podemos asegurar que disponemos de conocimientos y herramientas terapéuticas suficientes para controlar el dolor agudo postoperatorio (DAP).

En este sentido, sabemos que el DAP aparece como consecuencia de la lesión quirúrgica y constituye uno de los principales factores que demoran la recuperación funcional del paciente y del alta hospitalaria.

El tratamiento del dolor, junto con la disminución del estrés preoperatorio, la rehabilitación y la nutrición precoz, además de una adecuada técnica quirúrgica, disminuye la morbi-mortalidad postoperatoria y forman la base del manejo actual del paciente quirúrgico. Sin embargo, a pesar de disponer de amplios conocimientos sobre la fisiopatología del DAP y de fármacos eficaces para su tratamiento, según recogen encuestas nacionales (Puig y cols.<sup>1</sup>), aproximadamente la mitad de los pacientes quirúrgicos refieren dolor moderado o intenso durante el periodo postoperatorio.

Una profunda reflexión y un análisis pormenorizado de esta situación ha identificado diversos factores que participan o son responsables del tratamiento insuficiente del DAP en nuestro medio, entre los que destacan la falta de información de los profesionales sanitarios a los pacientes sobre las consecuencias del dolor y la ausencia de personal suficientemente cualificado y motivado para la evaluación y tratamiento del dolor.

Desde un punto de vista farmacológico, para el tratamiento del DAP disponemos de tres grandes grupos analgésicos: los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los antitérmicos-analgésicos (A/A), los opioides y los anestésicos locales (AL) utilizados para la infiltración local de la herida y/o para obtener bloqueos nerviosos centrales y periféricos. En la mayoría de casos, estos fármacos administrados individualmente a dosis altas, son capaces de controlar el DAP; sin embargo, las dosis requeridas para obtener una analgesia eficaz inducen efectos indeseables incompatibles con el bienestar del paciente.

Para solventar este problema se introduce la analgesia balanceada multimodal basada en la asociación o administración de dos o más analgésicos, lo que permite disminuir las dosis de cada uno de los fármacos, manteniendo una analgesia eficaz a la vez que disminuyen los efectos secundarios derivados de los mismos.

Si analizamos las diferentes vías de administración de estos fármacos también obtenemos numerosas posibilidades con distintas aplicaciones y relaciones riesgo/beneficio para el paciente.

Finalmente, los numerosos cambios que se han producido en las técnicas quirúrgicas durante los últimos años (cirugía laparoscópica y toracoscópica, cirugía robótica, cirugía por orificios naturales), la mayoría de ellos englobados dentro del término cirugía mínimamente invasiva, hacen obligado la evolución de las técnicas de control del DAP.

A continuación trataremos de introducir parte de los conocimientos existentes referidos a la transmisión y modulación del dolor, los fármacos analgésicos y las técnicas de analgesia postoperatoria, de modo que nos den una visión global del problema objeto de este estudio y nos permitan definir nuestro método de investigación en un modelo concreto de cirugía mínimamente invasiva.

## 1.1 MECANISMOS DE LA TRANSMISIÓN Y MODULACIÓN DEL DOLOR

### 1.1.1 DOLOR: DEFINICIÓN, TIPOS Y CARACTERISTICAS

#### Dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión tisular real o potencial, o que se describe como ocasionada por dicha lesión”<sup>2</sup>. Esta definición aceptada de forma universal, considera en primer lugar que el dolor no es experiencia puramente nociceptiva (sensorial), sino que además incluye componentes emocionales y subjetivos inseparables de la sensación dolorosa; en segundo lugar esta definición evita decir claramente que el dolor esta producido únicamente por el daño tisular, pudiendo aparecer sin causa somática que lo justifique.

Los criterios de clasificación del dolor son múltiples, y en la *Tabla: 1* se encuentran los más relevantes<sup>3</sup>:

<b>Tabla 1: Criterios de clasificación</b>	
<b>Criterio</b>	<b>Clasificación</b>
<b>Duración</b>	Agudo, no crónico
<b>Etiología</b>	No neoplásico, neoplásico, inflamatorio
<b>Mecanismo</b>	Nociceptivo (somático, visceral), neuropático
<b>Localización</b>	Localizado, difuso
<b>Intensidad</b>	Leve, moderado, intenso
<b>Calidad</b>	Urente, lancinante, quemante, punzante

## **Dolor agudo y dolor crónico**

La diferenciación entre dolor agudo y crónico se basa tanto en el factor tiempo, como en los mecanismos fisiopatológicos que originan el dolor<sup>4</sup>. El dolor agudo es la consecuencia inmediata de la activación de los sistemas nociceptivos; se manifiesta generalmente después de una lesión tisular somática o visceral, es autolimitado y desaparece habitualmente con la lesión que lo originó. Tiene una función de protección biológica al actuar como una señal de “alarma” a nivel del tejido lesionado. Los síntomas psicológicos asociados son escasos y habitualmente limitados a una ansiedad leve. Se trata de un dolor de naturaleza nociceptiva y que aparece por una estimulación química, mecánica o térmica de nociceptores específicos.

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

## **Dolor nociceptivo y dolor neuropático**

En función de los mecanismos neurofisiológicos que originan el dolor, se definen dos tipos distintos, el nociceptivo y el neuropático. El dolor nociceptivo, también denominado dolor “normal” o “fisiológico”, se produce como consecuencia de una lesión somática o visceral y en la mayoría de individuos forma parte de la reacción normal frente a dicha lesión. El dolor somático se origina por una lesión a nivel de la

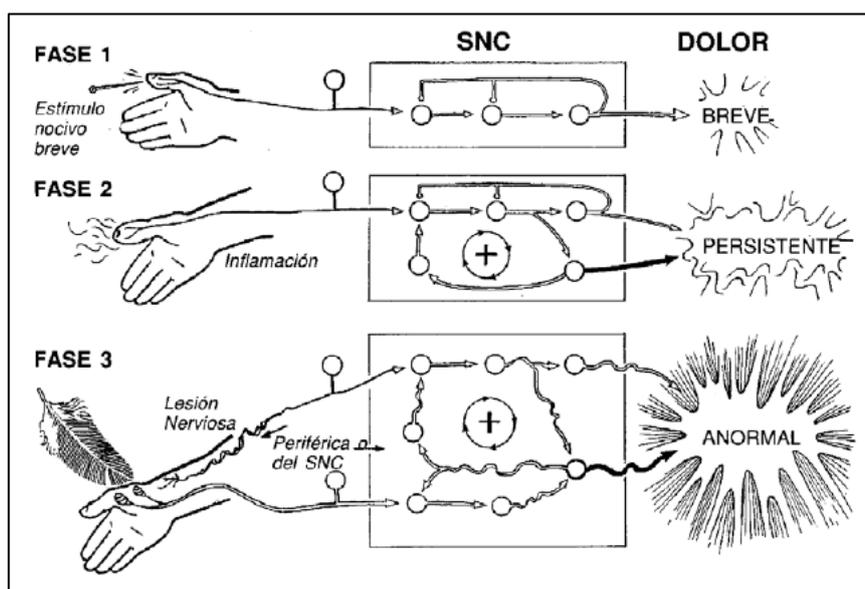
piel, los músculos, ligamentos, articulaciones o huesos. Se caracteriza por ser un dolor bien localizado, circunscrito a la zona dañada, y que no suele acompañarse de reacciones vegetativas (náuseas, vómitos, diaforesis,...). El dolor visceral se origina por la lesión de órganos internos, aunque en condiciones fisiológicas no todas las vísceras manifiestan dolor en respuesta a estímulos nocivos. El dolor visceral se caracteriza por ser difuso y extenderse a otros territorios alejados del órgano lesionado. Con frecuencia se localiza en una superficie del organismo distante de la víscera que lo origina (por ejemplo el dolor en la extremidad superior izquierda en la angina de pecho), y en estos casos se denomina dolor referido. Se acompaña con frecuencia de reacciones vegetativas.

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

El dolor nociceptivo y el dolor neuropático representan los dos extremos de una amplia sucesión de eventos que se integran a nivel del sistema nervioso<sup>5,6,7</sup>. En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre lesión y dolor; sin embargo, estímulos

nociceptivos muy intensos, prolongados o repetitivos, inducen alteraciones en este equilibrio dando lugar a variaciones en la intensidad y duración de las respuestas nociceptivas. Estos cambios son habitualmente temporales ya que el sistema tiende a restaurar el equilibrio, pero en algunos pacientes aparecen cambios persistentes en la integración de la información nociceptiva y como consecuencia, se pierde toda relación entre lesión tisular y dolor.

En base a las características del estímulo nociceptivo y la respuesta al mismo, se han descrito tres fases o tipos de dolor, que se producen por mecanismos neurofisiológicos diferentes<sup>7</sup>. El dolor de “fase 1” es aquel que aparece tras un estímulo nocivo breve, señala o indica la presencia de una lesión tisular y es una sensación necesaria para la supervivencia del individuo. Las vías y mecanismos de transmisión implicados pueden sufrir una modulación inhibitoria a distintos niveles, hasta alcanzar la corteza cerebral (Figura 1). En esta fase existe una correlación estrecha entre los cursos temporales del estímulo nocivo y la sensación dolorosa.



**Figura 1:** Representación esquemática de los posibles mecanismos implicados en la transmisión del dolor en relación a las características del estímulo nociceptivo (Modificado de Cerveró F y cols, 1995 (c))

El dolor de la “fase 2” aparece como respuesta a estímulos prolongados que producen lesión tisular e inician procesos inflamatorios y muestra la capacidad de respuesta o “adaptación” del sistema nervioso frente a una agresión que requiere un proceso de curación y cicatrización. El mecanismo de transmisión de este tipo de dolor es distinto al de “fase 1”, ya que la transmisión nociceptiva experimenta dos cambios importantes. Por una parte, la presencia de factores tisulares liberados por el proceso inflamatorio causa una sensibilización de los nociceptores periféricos, lo que produce una disminución del umbral de excitación y un aumento de las descargas de las vías aferentes. Estos cambios originan a nivel del SNC, un aumento de la excitabilidad neuronal y la puesta en marcha de mecanismos de amplificación de las respuestas.

Como consecuencia, se pierde la estrecha correlación entre la intensidad del estímulo y magnitud de la respuesta (dolor), persistiendo el dolor aun en ausencia de nueva lesión tisular.

Los dolores de la “fase 3” corresponden a estados dolorosos anormales, debidos generalmente a lesiones de los nervios periféricos o del SNC y se caracterizan por la falta de relación entre lesión y dolor.

Los dolores de las “fases 1 y 2” son debidos a estímulos nocivos de corta duración o a lesiones periféricas, mientras que en los dolores de “fase 3” son síntomas de enfermedad neurológica y aparecen como dolores espontáneos provocados por estímulos inocuos o dolores intensos ante estímulos nocivos de baja intensidad. En esta fase el sistema nociceptivo se comporta de forma anómala ya sea por alteraciones intrínsecas a nivel del SNC o por descargas repetidas de origen periférico. Teniendo en

cuenta que el dolor nociceptivo y el dolor neuropático tienen un procesamiento diferente, las actitudes terapéuticas que se utilizan son también distintas, aunque en ambos casos se intentan prevenir los cambios a nivel del SNC (característicos de las “fases 2 y 3”) que puedan aparecer como consecuencia de la lesión periférica<sup>6</sup>.

## **1.1.2 NEUROANATOMÍA**

### **1.1.2.1 SISTEMAS PERIFÉRICOS: NOCICEPTORES**

En la mayor parte de los órganos y sistemas del organismo existe un grupo especial de receptores sensoriales a los que se conoce como nociceptores (abreviación del término noci-receptor). La característica esencial de un nociceptor es su capacidad para diferenciar entre estímulos inocuos y estímulos nocivos. Los nociceptores son capaces de activarse frente a estímulos de una determinada intensidad, mientras que no responden o responden irregularmente a estímulos de intensidad baja. El umbral de estimulación de nociceptores no es constante, sino que depende del tejido donde se encuentre el nociceptor<sup>7</sup>. Debido a su capacidad de responder a estímulos dolorosos, los nociceptores han sido llamados también “receptores del dolor”; sin embargo, no todos los tipos de dolor se deben a la activación de este grupo de receptores. Los nociceptores son las terminaciones periféricas de las fibras aferentes sensoriales primarias. En función de su localización y de sus distintas características, se distinguen tres grupos de nociceptores: cutáneos, musculares – articulares y viscerales.

## Nociceptores cutáneos

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

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

Existen dos tipos fundamentales de nociceptores cutáneos en función de la velocidad de conducción de las fibras aferentes: los nociceptores A- $\delta$ , que son las terminaciones sensoriales de fibras mielínicas de pequeño diámetro, con velocidad de conducción entre 5 y 30 metros/segundo. Se localizan en las capas superficiales de la dermis con ramificaciones que se extienden hasta la epidermis. Responden casi exclusivamente a estímulos mecánicos con umbrales mucho más altos que los de los mecanorreceptores de bajo umbral, cuya activación está relacionada con el tacto. Los nociceptores A- $\delta$  responden especialmente al pinchazo y al pellizco aplicados a la piel, o a la penetración de objetos punzantes. El segundo tipo de nociceptor se denomina de tipo C y son las terminaciones nerviosas de fibras aferentes amielínicas con velocidades de conducción inferiores a 1,5 metros/segundo. Son simples terminaciones libres en la dermis y responden a estímulos nocivos mecánicos, térmicos o químicos. También se activan por sustancias liberadas por el daño tisular, como la bradicinina, la histamina, la acetilcolina y el potasio. Por su capacidad de respuesta a una gran variedad de estímulos nocivos se les ha denominado “nociceptores polimodales”. Existe un grupo particular de

nociceptores denominados “silenciosos”, que solo se activan tras la lesión tisular, y en estas condiciones responden frente a una gran variedad de estímulos.

## **Nociceptores musculares y articulares**

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

Las articulaciones están inervadas por fibras aferentes amielínicas (grupo IV) y mielínicas (grupo III). Están localizados a nivel de la cápsula articular, los ligamentos, el periostio y la grasa articular, pero no en el cartílago. En base a su respuesta frente a la presión y los movimientos articulares, estos nociceptores se clasifican en cinco categorías:

- 1-2): de bajo umbral, que se activan por movimientos y presiones normales.
- 3): de alto umbral, que se activan exclusivamente por movimientos-presiones que exceden el rango habitual de movimiento de la articulación.
- 4): de respuesta solo a presiones elevadas pero no al movimiento.
- 5): sin respuesta alguna a cualquier tipo de estímulo mecánico en una articulación normal (“nociceptores silenciosos”). Además se estimulan en presencia de mediadores liberados por el daño tisular y pueden ser sensibilizados por la inflamación local de la articulación<sup>8</sup>.

## **Nociceptores viscerales**

Son los nociceptores menos conocidos, por la dificultad en su estudio a causa de su escasa accesibilidad. Se ha demostrado la existencia de dos tipos: unos de elevado umbral, que responden únicamente a estímulos nociceptivos intensos y se encuentran en el corazón, esófago, sistema biliar, intestino delgado, colon, uréter, vejiga urinaria y útero. El segundo tipo de nociceptores viscerales (no específicos) puede responder tanto a estímulos inocuos como nocivos, y se han descrito en el corazón, esófago, testículos, colon y vejiga urinaria. El dolor agudo visceral, como por ejemplo el del cólico biliar, se inicia por la activación de los nociceptores de alto umbral. Sin embargo, una estimulación visceral más profunda, como la originada por la hipoxia y la inflamación tisular, produce una sensibilización tanto de los nociceptores de alto umbral, como de los receptores sensoriales no específicos, que en estas circunstancias responden a estímulos nocivos<sup>7</sup>.

La mayor parte de los nociceptores viscerales son terminaciones libres de fibras aferentes amielínicas, y se piensa que participan en las sensaciones generadas por la isquemia cardíaca, la irritación del árbol traqueobronquial, la congestión y el embolismo pulmonar, las lesiones testiculares, los cólicos renales y biliares, y en el dolor del trabajo del parto.

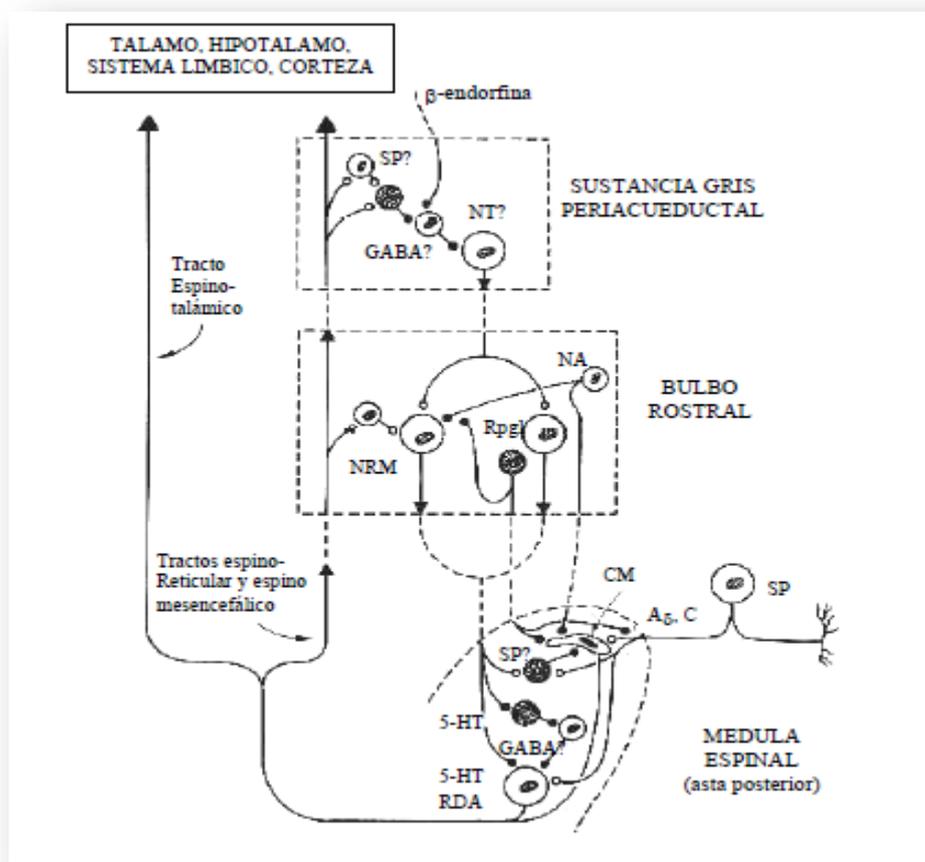
Todas estas terminaciones nerviosas (nociceptores) no solo tienen una función receptora, sino que también son capaces de liberar neurotransmisores por “activación antidrómica”, entre ellos encontramos: la sustancia P (SP, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), y el glutamato. Estas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

plasmática, con la aparición de edema. Más adelante se expondrán las sustancias implicadas en este proceso. Los nociceptores transforman, por tanto, estímulos locales (químicos, mecánicos y térmicos) en potenciales de acción que se transmiten mediante las fibras sensoriales aferentes primarias hacia el SNC.

#### 1.1.2.2 MODULACIÓN INHIBITORIA DE LA NOCICEPCIÓN

Los estímulos nociceptivos activan simultáneamente mecanismos de modulación inhibitoria situados a nivel periférico, espinal y supraespinal. Desde un punto de vista morfológico, los sistemas inhibitorios mejor caracterizados son aquellos que se encuentran a nivel del asta dorsal de la medula espinal (ADME) donde se han caracterizado neuronas intrínsecas espinales inhibitorias, así como fibras descendentes de proyección supraespinal responsables de la modulación inhibitoria de la nocicepción (figura 2).

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



**Figura 2:** Esquema de las vías aferentes de la sensibilidad dolorosa, las vías eferentes que la controlan y localización de neuronas y terminaciones de carácter opioide (neurona punteada) a diversos niveles. Los círculos blancos son de carácter excitador y los negros de carácter inhibitorio. NA: noradrenalina; NT: neurotensina; SP: sustancia P; ARD: células de amplio rango dinámico; Rpgl: núcleo reticular paragigantocelular; NMR: núcleo magnus del rafe; CM: célula marginal en lamina I (Extraído de Montes A, 2003<sup>9</sup>).

### 1.1.3 NEUROQUIMICA

Los estímulos nociceptivos periféricos activan fibras sensoriales A- $\delta$  y C, que conducen esta información nociceptiva hacia el ADME. Las terminaciones centrales de estas fibras liberan transmisores excitatorios (SP, CGRP, glutamato, entre otros) que actúan sobre receptores específicos e inducen la despolarización de neuronas de segundo orden, con lo que la información nociceptiva se transmite hacia centros superiores del sistema nervioso<sup>6</sup>. Actualmente no se conoce con exactitud si estos transmisores excitatorios se liberan simultánea o secuencialmente en relación al tipo/duración/intensidad del estímulo periférico. A su paso por las distancias estructuras

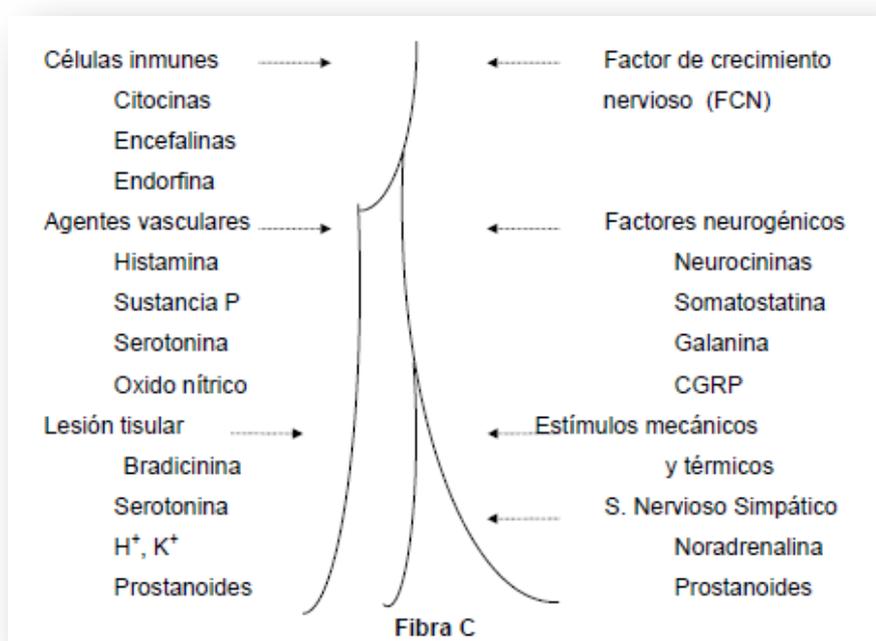
nerviosas, los impulsos nociceptivos (transmisión excitatoria) sufren una modulación inhibitoria a varios niveles: periférico, espinal y supraespinal. Los sistemas moduladores de la nocicepción están formados por transmisores y receptores capaces de disminuir la liberación de transmisores excitatorios y la excitabilidad neuronal. Los mejor caracterizados hasta el momento en el ADME son el opioide, el  $\alpha 2$ -adrenergico, el colinérgico y el gabaérgico. Estos sistemas se activan por el estímulo nociceptivo y podrían actuar de forma sinérgica.

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

#### 1.1.3.1 MECANISMOS DE ACTIVACIÓN Y MODULACIÓN DE LOS NOCICEPTORES

El daño tisular libera sustancias químicas con capacidad algogénicas en el entorno inmediato de las terminaciones sensoriales periféricas o nociceptores. Entre

otras encontramos: iones ( $H^+$  y  $K^+$ ), aminas (serotonina, noradrenalina e histamina), citosinas, eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos), cininas (bradicinina) y péptidos (sustancia P, somatostatina, CGRP, entre otros). Algunas de estas sustancias excitan directamente la membrana del nociceptor C (“polimodal”), mientras que otras modifican su sensibilidad frente a otros agentes<sup>5</sup>. En la figura 3 se muestran las sustancias que, provenientes de los tejidos, vasos sanguíneos, células inmunes y fibras nerviosas presentes en la zona lesionada, activan o sensibilizan a las fibras C.



**Figura 3:** *Mediadores químicos, transmisores y otros factores implicados en la activación de nociceptores de fibras nerviosas periféricas C (modificación de Dickenson AH, 1996<sup>5</sup>).*

La activación e inactivación de los nociceptores se produce como consecuencia de cambios en la membrana neuronal en la conductancia al sodio, potasio y calcio, que pueden ser producidos por acción directa sobre el canal iónico, o mediante la apertura de canales iónicos asociados a receptores de membrana. En la tabla 2 mostramos los tipos de receptores que han sido caracterizados en las terminaciones sensoriales primarias, de los que se han descrito cuatro tipos:

- *Tipo I*: implicados en la excitación-inhibición neuronal rápida, del orden de milisegundos.
- *Tipo II*: asociados a procesos de modulación y que actúan en una escala de segundos-minutos.
- *Tipos III y IV*: producen efectos a partir de cambios en la transcripción genética, actuando en periodos de horas-días.

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

**Tabla 2:** Tipos de receptores presentes en las terminaciones periféricas de neuronas sensoriales y sus efectos celulares. (Modificación de Rang HP y cols, 1994<sup>10</sup>).

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

Respecto a la activación de un nociceptor hay que distinguir dos situaciones: la estimulación inicial de un nociceptor no sensibilizado previamente, y la estimulación de dicho nociceptor en presencia de una lesión inflamatoria que induce la liberación de mediadores químicos y que es característica de procesos lesivos más duraderos. En el primer caso la aplicación de un estímulo de corta duración (mecánico, térmico o químico) activa un subtipo determinado de nociceptor e induce la despolarización de la membrana, hecho que genera un potencial de acción que se transmite hacia el asta dorsal y posteriormente hacia centros superiores. Si el estímulo es de una intensidad suficiente, pero no claramente lesivo, aparecerá dolor, recuperando el nociceptor al poco tiempo su sensibilidad basal. En el segundo caso, de mayor trascendencia clínica, aparecen fenómenos de sensibilización e hiperalgesia periférica, que modifican el estado basal del nociceptor, alterando la respuesta habitual frente a un estímulo nociceptivo<sup>10</sup>.

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

- **Hidrogeniones y potasio.** Los hidrogeniones y potasio presentes en los exudados inflamatorios, inducen sobre ciertas neuronas sensoriales una despolarización rápida y mantenida, como consecuencia del aumento de la conductancia  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{++}$ <sup>11</sup>.

- **Serotonina.** La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) fue identificada inicialmente en el tracto gastrointestinal y posteriormente en el SNC, donde se observó que tiene un papel importante como neurotransmisor. Actualmente se han identificado diversos subtipos de receptores serotoninérgicos (5-HT 1-5), localizados a distintos niveles anatómicos y con funciones fisiológicas diferentes. Los receptores 5-HT<sub>3</sub> se encuentran a nivel del SNC y en la periferia están localizados en las neuronas nociceptivas aferentes y, posiblemente, participan en la transmisión de ciertos tipos de dolor<sup>12</sup>. La serotonina interviene en la transmisión nociceptiva a distintos niveles y por mecanismos diferentes que no han sido completamente establecidos. A nivel periférico, la lesión tisular induce liberación de 5-HT, que activa los nociceptores a través de receptores 5-HT<sub>3</sub> situados en fibras C. Otros subtipos de receptores 5-HT son capaces de potenciar la activación de diferentes transmisores/mediadores sobre las terminaciones nerviosas periféricas<sup>12</sup>.
- **Noradrenalina:** si bien carece de efecto sobre tejidos intactos, en cambio en presencia de inflamación periférica, las terminaciones sensoriales primarias expresan receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, cuya activación induce una excitación de las fibras y/o una sensibilización de los nociceptores en la que participan las prostaglandinas I<sub>2</sub>. A nivel de la medula espinal y otros centros superiores, la noradrenalina participa en la modulación inhibitoria de la nocicepción a través de la activación de receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos.

- **Histamina:** Es liberada por diversos estímulos a partir de los mastocitos (por ejemplo por la Sustancia P que procede de los nociceptores), originando vasodilatación y extravasación de plasma. Su papel en la activación directa del nociceptor se desconoce en la actualidad.
- **Óxido Nítrico:** El óxido nítrico (NO) es un radical libre que actúa como mensajero en la mayoría de sistemas biológicos<sup>13</sup>; aparentemente, podría estar implicado en los procesos de la transmisión nociceptiva tanto a nivel periférico como central. El NO se sintetiza mediante la conversión del aminoácido L-arginina a L-citrulina, proceso que se produce por la NO sintetasa, de la que se han caracterizado tres isoformas. A nivel periférico el papel del NO no está completamente establecido y es probable que favorezca la transmisión nociceptiva durante procesos inflamatorios<sup>14</sup>. Sin embargo en el SNC, el NO modula la liberación de diversos neurotransmisores (GABA, serotonina, glutamato, acetilcolina, noradrenalina) y podría participar en procesos de plasticidad y sensibilización neuronales. Aparentemente el sistema del NO/GMPc está implicado en la analgesia inducida por AINEs, opioides y probablemente anestésicos locales<sup>15</sup>.
- **Bradicinina (BC):** Las cininas (BC y otros péptidos relacionados) participan en múltiples procesos fisiológicos, como el control de la presión arterial, la contracción y relajación del músculo liso, la respuesta inflamatoria y la nocicepción. Actúan mediante la activación de dos tipos de receptores: B1 y B2, siendo los B2 los mejor caracterizados. La activación de la fosfolipasa C moviliza Ca<sup>++</sup> del retículo endoplasmático y abre canales para cationes,

aumentando el  $\text{Ca}^{++}$  intracelular y despolarizando la membrana del nociceptor. Además la activación de la fosfolipasa A2, conduce a la síntesis de eicosanoides (prostaglandinas  $\text{E}_2/\text{I}_2$ ), citocinas (interleukina-6, interleukina-8) y NO, lo que da idea de la importancia de las cininas en la aparición y mantenimiento de los procesos inflamatorios y nociceptivos<sup>16</sup>.

- **Prostaglandinas (PG).** Son sustancias derivadas del metabolismo del ácido araquidónico por la actividad enzimática de la ciclooxigenasa (COX). En general no activan directamente los nociceptores, pero juegan un papel importante en la sensibilización de los mismos a otros mediadores químicos como la bradicinina. Aumentan la liberación de péptidos a nivel de las aferencias primarias e incrementan la conductancia al  $\text{Ca}^{++}$  en las terminaciones de las fibras C. Las más importantes a niveles de los tejidos inflamados son las PG  $\text{E}_2$ ,  $\text{D}_2$  e  $\text{I}_2$ .
- **Leucotrienos.** También son sustancias derivadas del metabolismo del ácido araquidónico a través de la vía de la lipooxigenasa y contribuyen de forma indirecta a la sensibilización de los nociceptores al estimular la liberación de sustancias neuroactivas.
- **Citocinas.** Son citocinas las interleukinas (IL), el factor de necrosis tumoral o los interferones, siendo liberadas por células fagocíticas. Estimulan a los nociceptores de forma indirecta al activar la síntesis y liberación de prostaglandinas.

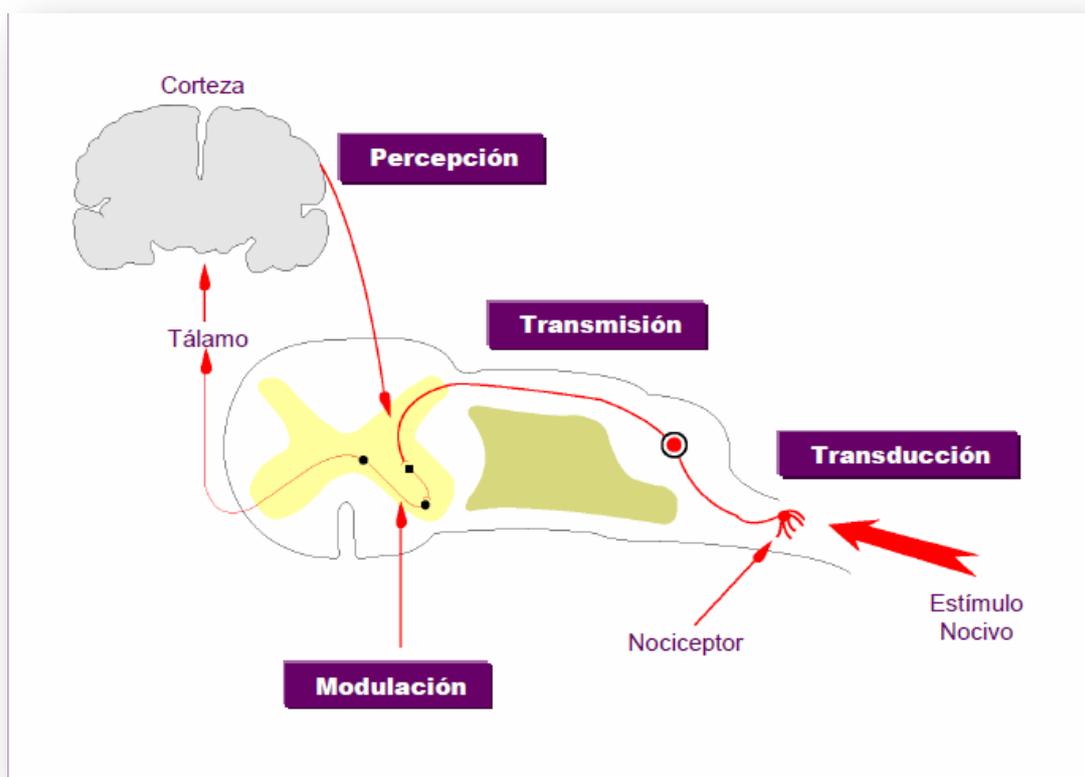
- **Factor de crecimiento nervioso (FCN).** Se sintetiza en pequeñas cantidades por un número limitado de células (fibroblastos, células de Schwann, etc). Actúa uniéndose a receptores de la membrana (Tipo III), siendo transportado a continuación hacia el soma neuronal, donde regula la expresión de ciertos genes y estimula la síntesis de sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Estos a su vez, a través de la activación de mastocitos y la liberación de interleukina-1, pueden estimular la síntesis del factor de crecimiento nervioso. El incremento de los niveles del factor de crecimiento nervioso puede inducir una sensibilización central, a través del aumento en la expresión de estos neuropéptidos (SP y CGRP) en los ganglios de la raíz dorsal y la facilitación de la transmisión mediada por receptores ionotrópicos de aspartato y glutamato (NMDA) en el asta posterior de la medula espinal.
- **Sustancia P (SP).** Es un decapeptido perteneciente a la familia de las taucininas, que incluye a las neurocinina-A y B. Se han caracterizado tres tipos de receptores, neurocinina-1 (NK-1), NK-2 y NK-3; la SP se une preferentemente (tiene mayor afinidad) por el receptor NK-1<sup>17</sup>. La SP es liberada a partir de las terminaciones periféricas de los nociceptores y produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, activación de la actividad fagocítica de neutrófilos y macrófagos, aumento de la producción y liberación de mediadores inflamatorios y liberación de histamina por los mastocitos. Estos efectos contribuyen a mantener la respuesta inflamatoria y a la sensibilización de los nociceptores, aunque aparentemente la SP no produce una activación directa de los mismos<sup>18</sup>.

Además de los mediadores implicados en la activación/sensibilización de los nociceptores, se han identificado a nivel periférico sistemas inhibitorios que participan en la modulación inhibitoria del proceso inflamatorio. Entre ellos tiene especial relevancia el sistema opioide endógeno (SOE), formado por transmisores/moduladores de naturaleza peptídica y receptores específicos ( $\delta$ ,  $\mu$  y  $\kappa$ ). Este sistema se encuentra ampliamente distribuido en el organismo y entre otras funciones fisiológicas, participa en la modulación inhibitoria de la nocicepción. Actualmente se ha demostrado la presencia de genes que codifican la síntesis de transmisores y receptores opioides en localizaciones periféricas, concretamente a nivel de los ganglios de la raíz dorsal, en células endocrinas y en el sistema inmune. En la periferia, los receptores opioides están localizados en las fibras sensoriales y simpáticas de distintas estructuras (piel, articulaciones, plexos intestinales,...) y en células inmunes. Estas últimas expresan además genes que codifican  $\beta$ -endorfina y encefalinas y es posible que a nivel periférico, el SOE constituya uno de los mecanismos de modulación inhibitoria de la inflamación<sup>19</sup>.

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

### 1.1.4 PLASTICIDAD NEURONAL

La idea que sustenta que lesiones tisulares periféricas capaces de activar los sistemas nociceptivos pueden inducir alteraciones funcionales del SNC no es reciente<sup>20</sup>; su demostración científica se debe a los trabajos de Woolf y cols<sup>21</sup> que fueron los primeros en evidenciar, que un estímulo periférico puede desencadenar un incremento sostenido de la excitabilidad central. La plasticidad neuronal consiste por tanto, en la capacidad de las neuronas para cambiar su estructura, su función o su perfil génico<sup>22,23</sup>. Este fenómeno ocurre tanto a nivel de las neuronas aferentes primarias como a nivel de las neuronas del asta posterior (neuronas de segundo orden) y de centros superiores (Figura 4), pudiendo distinguirse tres fases distintas: activación, modulación y modificación<sup>24,25</sup>.



**Figura 4:** Proceso neurofisiológico de la nocicepción (Modificado de Cassen NH y cols, 1989<sup>25</sup>).

## Activación

Tal como se ha comentado anteriormente, en condiciones fisiológicas, la transmisión nociceptiva se inicia por activación de los nociceptores por estímulos químicos, térmicos o mecánicos. Si el estímulo es lo suficientemente intenso se origina un potencial de acción, que se propaga hacia el SNC, y origina la liberación de neurotransmisores a nivel del asta posterior de la médula espinal (figura 5). Esta primera fase de plasticidad neuronal, se manifiesta por un aumento progresivo en la respuesta frente a estímulos repetidos<sup>26</sup>. Este fenómeno ocurre o se manifiesta a dos niveles:

- *A nivel de los nociceptores:* se produce una disminución en el umbral de activación, ya sea por cambios en los complejos receptor-canal iónico (fenómeno denominado autosensibilización) o por un aumento en la excitabilidad de la membrana terminal sin activación de los complejos receptor-canal (fenómeno denominado heterosensibilización).
- *A nivel del asta posterior de la médula espinal:* la activación de los nociceptores por estímulos de baja frecuencia, origina potenciales de acción post-sinápticos rápidos en las neuronas del asta posterior, que determinan el inicio, la duración, la intensidad y la localización del estímulo nociceptivo. Estímulos de alta frecuencia, producidos por agresiones intensas o sostenidas, dan lugar a la co-liberación de neurotransmisores (como SP y glutamato) que originan potenciales de acción lentos (de más de 10 segundos) que se suman en el tiempo, fenómeno que es amplificado por la activación de receptores NMDA. Esta despolarización activa canales de calcio no selectivos, incrementando el  $Ca^{++}$  intracelular, la excitabilidad

neuronal y la duración del potencial de acción<sup>27</sup>. El resultado final es una amplificación del potencial de acción (fenómeno denominado “windup”).

## **Modulación**

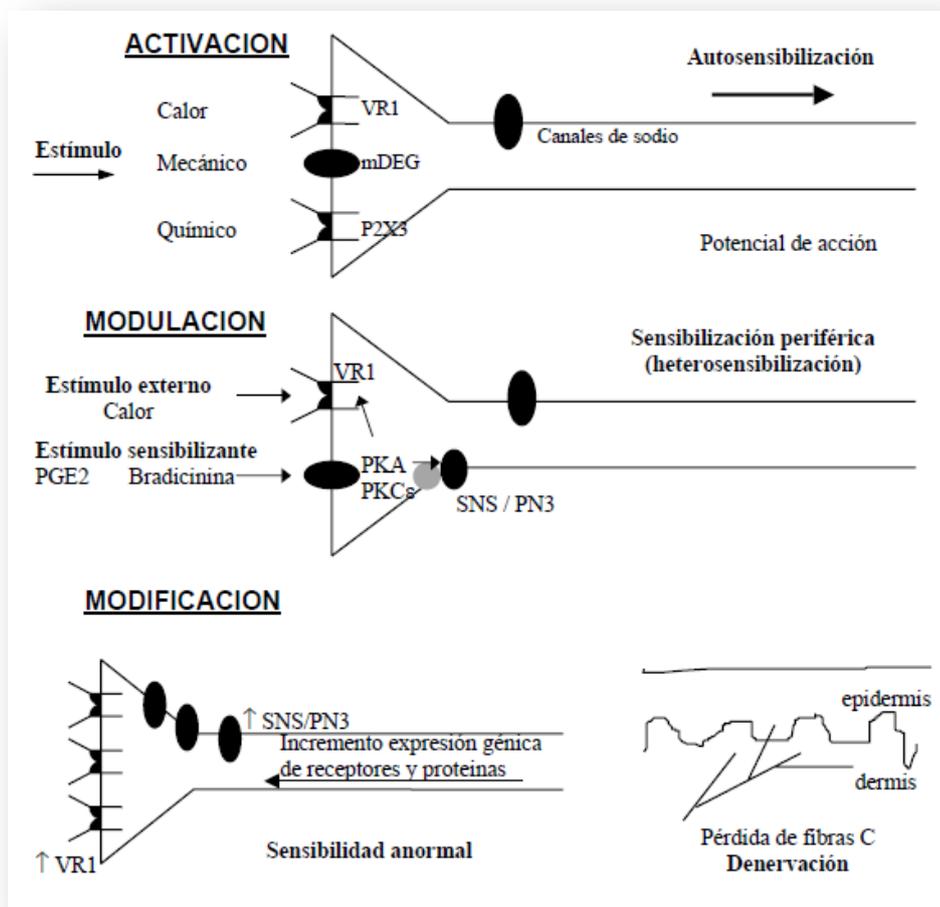
En esta fase se producen cambios reversibles en la excitabilidad neuronal (afereencias primarias y neuronas del asta posterior) debido a la activación de cascadas intracelulares. El principal responsable de este proceso es la fosforilación de los complejos receptor/canal iónico y/o proteínas reguladoras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

- *Modulación en los nociceptores (heterosensibilización)*: se produce una sensibilización por los mediadores de la inflamación (PGE<sub>2</sub>, 5-HT, bradicinina, noradrenalina, adenosina) y factores neurotróficos (NGFs), liberados por la lesión tisular o por células inmunes. Esta sensibilización es el resultado de la activación de kinasas intracelulares, proteinkinasa A (PKA) y proteinkinasa Cε (PKCε), después de la disociación de las proteínas G de membrana unida a los receptores. Estas kinasas fosforilan canales de sodio específicos (SNS y VR1), incrementando la corriente de Na<sup>++</sup> durante la despolarización (Figura 5). Se ha observado que distintos mediadores actúan sobre distintos receptores periféricos, pudiendo producir efectos similares, por lo que la inhibición de un solo tipo de mediador es insuficiente para eliminar la sensibilización periférica.

- *Modulación en el asta posterior (sensibilización central):* se produce también por una activación de las cascadas intracelulares que facilitan la transmisión sináptica excitatoria y probablemente disminuyen la modulación inhibitoria. Este fenómeno se produce no solo a nivel de las sinapsis activadas por el estímulo nociceptivo (homosinápticas) sino también en las sinapsis adyacentes (heterosinápticas). Todo ello hace que estímulos habitualmente inocuos sean transmitidos como dolorosos y aparezca el fenómeno de hiperalgesia secundaria (un aumento de la sensibilidad en zonas adyacentes a la lesionada)<sup>28</sup>.

Así, siempre que existe una activación continua de nociceptores tipo C, se produce una sensibilización central, principalmente mediada por receptores NMDA, siendo este un componente relevante tanto en el dolor inflamatorio como en el neuropático<sup>29</sup>. La implicación de los receptores NMDA se produce por dos mecanismos; en primer lugar por una despolarización mantenida (por la sumación de potenciales lentos) que lleva a la supresión del bloqueo por  $Mg^{++}$  de los canales asociados a estos receptores; y en segundo lugar por la apertura de estos canales que se favorece por la convergencia de la activación de receptores acoplados a la proteína G (NK1, EP o MGlu). Un punto clave en esta fase es la activación de proteinkinasa que incrementan las corrientes de  $Ca^{++}$  y el  $Ca^{++}$  intracelular, que a su vez incrementa la actividad de las proteinkinasa y facilita la activación de receptores NMDA, originando un fenómeno de feedback de gran trascendencia para el mantenimiento de la sensibilización de las neuronas centrales<sup>30</sup>.

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



**Figura 5:** Plasticidad en las neuronas sensoriales primarias. Activación, modulación y modificación en los nociceptores periféricos. VR1: receptor vanilloide, responde a estímulos térmicos; mDEG: receptor para estímulos mecánicos; P2X3: receptor para estímulos químicos; PKA/PKCs: proteínquinas; EP: receptor para prostanoideos; BC: receptor para bradicinina; SNS/PN3: canales específicos para sodio. (Modificado de Woolf CJ y cols, 2000<sup>24</sup>).

## Modificación

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

- *Modificaciones en la primera neurona:* existen factores de crecimiento neuronales, que en el adulto tienen un papel importante en el mantenimiento del fenotipo neuronal<sup>31</sup>. En general su síntesis aumenta tras la inflamación y disminuye después de una lesión axonal periférica, dando lugar a alteraciones en la expresión de transmisores, neuromoduladores, canales iónicos, receptores y proteínas G de membrana. Durante la inflamación aumenta el transporte de receptores (VR1 y SNS) a la terminación periférica incrementando su sensibilidad, y por otra parte aumenta la síntesis de neuromoduladores como la sustancia P y factores neurotróficos<sup>26</sup>. Además se inducen nuevos genes, de tal forma que fibras A $\beta$  (no nociceptivas), son capaces de producir SP y factores neurotróficos (Figura 5). Por otra parte, después de una lesión nerviosa periférica, algunos de los cambios que se producen son opuestos a los observados tras la inflamación, de tal forma que pueden disminuir la SP, el CGRP y los receptores VR1, SNS y opioides  $\mu$ <sup>32</sup>. Sin embargo, otras modificaciones son similares, como el aumento en la liberación de factores neurotróficos. Las lesiones nerviosas inducen además una disminución en la densidad de neuronas sensoriales aferentes primarias, que afecta principalmente a las fibras C y en menor proporción a las fibras A $\delta$ ; este hecho determina una reorganización central de estas fibras, dando lugar a nuevas sinapsis<sup>33</sup>), que podrían ser una de las causas de que muchos dolores neuropáticos sean de difícil tratamiento.
- *Modificaciones en las neuronas del asta posterior:* tanto la inflamación como la lesión nerviosa producen cambios significativos en las neuronas

del asta posterior. Estos incluyen cambios en la transducción/transcripción de receptores (NK1, GABA-R), transmisores (GABA, dinorfinas, encefalinas) y enzimas (COX, NOS). A este nivel se han descrito dos patrones distintos, en uno de ellos la inflamación periférica induce un aumento en la expresión de aquellos receptores/transmisores que están incrementados en las neuronas aferentes primarias<sup>31</sup>. En el segundo, la lesión nerviosa produce una reducción en la modulación inhibitoria como consecuencia de la disminución en la expresión de transmisores, receptores o de la densidad (numero) de neuronas inhibitorias.

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

patológicos pueden persistir después de que haya desaparecido la lesión periférica. Los mecanismos periféricos como la lesión tisular y la inflamación son prevalentes. Sin embargo, la persistencia del dolor después de curar la lesión tisular es debida a cambios permanentes en la morfología y función del SNC, que están en relación con la neuroplasticidad<sup>22</sup>.

## **1.2 DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO (DAP)**

### **1.2.1 FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR TRAS LESIÓN TISULAR**

En los últimos años se ha producido un gran avance en el conocimiento de la fisiopatología del DAP, fruto de los hallazgos obtenidos en la investigación básica<sup>34</sup> y en estudios clínicos experimentales. La publicación de los resultados de Wall<sup>35</sup> y Woolf, en 1989<sup>36</sup> hizo que aumentara el interés entre los profesionales del dolor sobre el tratamiento del DAP. Wall ha propuesto una nueva clasificación del dolor en dos tipos: fisiológico y clínico.

- *Dolor fisiológico*: presenta un umbral alto, bien localizado y transitorio, con una reacción estímulo-respuesta similar a la de otras sensaciones. Está mediado por fibras A $\delta$  y C, mientras que las sensaciones inocuas lo están a través de fibras A $\beta$ .
- *Dolor clínico*: es el experimentado tras una lesión tisular o nerviosa similar a la producida por la lesión quirúrgica. Se puede subdividir en inflamatoria (está asociada a la lesión tisular) y neuropática, secundaria a la lesión del tejido nervioso.

El dolor clínico se asocia con cambios en la sensibilidad, tanto a nivel periférico como central<sup>36,37</sup> y da como resultado:

- Una respuesta exagerada a estímulos dolorosos a nivel de la lesión (hiperalgesia primaria), una amplitud del área de respuesta exagerada a tejidos no lesionados (hiperalgesia secundaria) y una reducción en la intensidad del estímulo necesario para producir dolor; de esta forma, estímulos que antes no desencadenaban dolor, ahora sí lo hacen (alodinia)<sup>38</sup>.

Dos mecanismos actúan produciendo estos cambios.

- A nivel periférico, la liberación de sustancias mediadas por la inflamación y otros productos químicos en respuesta a lesión tisular como purinas, citoquinas, prostanoïdes, factor de crecimiento nervioso y otros neuropéptidos. Esto se conoce como facilitación periférica.
- A nivel central ocurre un cambio en la excitabilidad de las neuronas espinales desencadenado por estímulos aferentes que prolongan la respuesta nociceptiva durante un largo periodo<sup>39,40</sup>. Este proceso se conoce como facilitación central y es responsable de un incremento en el campo receptivo de las neuronas sensitivas espinales, un incremento en la duración de la respuesta y una reducción en el umbral de respuesta.

La diferencia fundamental entre la facilitación central y periférica radica que esa última permite que la estimulación de intensidad baja desencadene dolor a través de la

activación de nociceptores A $\delta$  y C<sup>41</sup>; mientras que la facilitación central representa un cambio en la sensibilidad de las fibras A $\beta$  de umbral bajo, como resultado de los cambios a nivel espinal inducidos por los estímulos nociceptivos periféricos, por lo que su activación produce dolor e hiperalgesia secundaria a nivel del tejido no dañado que rodea la lesión<sup>42,43</sup>.

Además se piensa que el daño quirúrgico desencadena ciertas alteraciones en los sistemas sensoriales que conducen tanto a una prolongación como a una intensificación del DAP.

### **1.2.2 DEFINICIÓN Y CONCEPTOS GENERALES**

El DAP es aquel que se produce como consecuencia de la lesión quirúrgica. Su intensidad está directamente relacionada con el estímulo desencadenante (lesión tisular, respuesta inflamatoria) y su duración es por lo general corta (horas, días). Suele ser autolimitado y desaparece habitualmente con la lesión que lo originó<sup>33</sup>.

El control satisfactorio del dolor DAP es uno de los retos más importantes que permanecen sin resolver en el ámbito quirúrgico<sup>44</sup>, lo que motiva un fuerte impacto en los pacientes y en el sistema sanitario en su conjunto<sup>45</sup>.

Es una evidencia innegable que la mayoría de los pacientes que se someten a una intervención quirúrgica padecen dolor en un grado variable. A pesar de las continuas innovaciones farmacológicas y los incesantes avances tecnológicos, una gran parte de estos pacientes siguen tratados de forma inadecuada, por lo que experimentan un

sufrimiento injustificado, que incrementa notablemente el riesgo de aparición de complicaciones postoperatorias. Aunque las técnicas más sofisticadas ayudan notablemente a la resolución de este problema, bastaría una correcta estrategia en la aplicación de los recursos terapéuticos disponibles, en cualquier hospital, para asegurar el control adecuado del DAP<sup>46</sup>.

### 1.2.3 PREVALENCIA

La incidencia, intensidad y duración del dolor que experimenta el paciente después de una intervención quirúrgica (IQ) no son bien conocidas, porque no se han realizado los necesarios trabajos de investigación, adecuadamente diseñados, que correlacionen las variables intensidad/tiempo del dolor, después de cada intervención quirúrgica y que, de realizarse en condiciones controladas, permitirían la valoración precisa de los múltiples factores que influyen en el DAP<sup>44</sup>.

A pesar de que no dispongamos de tales estudios epidemiológicos globales, sí que podemos recurrir a la bibliografía relativa a otros aspectos del problema (consumo de analgésicos, cantidad de opioides requeridos, correlación entre la magnitud del dolor y aspectos de la personalidad del individuo,...)<sup>47</sup>. De la lectura de dicha bibliografía se puede deducir una primera consideración fundamental: “la incidencia, intensidad y duración del DAP varían considerablemente de uno a otro paciente, de una a otra IQ, de uno a otro hospital e incluso de un país a otro”.

Se estima que, independientemente del tipo de IQ, el 30% de los pacientes experimentan dolor leve tras la cirugía, el 30% dolor moderado y el 40% dolor severo<sup>48</sup>.

Sin olvidar la inevitable variabilidad mencionada anteriormente, podemos deducir que el DAP aparece con mayor intensidad y frecuencia después de intervenciones intratorácicas, intraabdominales, renales, gran cirugía de columna vertebral, grandes articulaciones, cirugía traumatológica de la mano y pie y, en general, cualquier otro procedimiento de cirugía mayor<sup>49</sup>.

Aunque en los últimos años se le ha dado más importancia a su tratamiento, el DAP constituye aun un problema no resuelto en los pacientes quirúrgicos<sup>50</sup>. Durante las dos últimas décadas se han producido avances considerables referentes a la fisiopatología del dolor agudo, la introducción de nuevos fármacos y el desarrollo de nuevas técnicas y modos de administración; sin embargo estos hallazgos no han producido una mejora objetivable en el tratamiento del DAP, siendo su incidencia similar a lo largo de estudios realizados en los últimos 50 años<sup>51</sup> (Tabla 3).

<b>Tabla 3: Incidencia del DAP</b>			
<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>País</b>	<b>Pacientes con dolor (%)</b>
<b>Papper</b>	1952	USA	33
<b>Keats</b>	1965	USA	42
<b>Keeri-Szanto</b>	1972	USA	20
<b>Tammisto</b>	1978	Finlandia	25
<b>Cohen</b>	1980	USA	75
<b>Donovan</b>	1983	USA	30
<b>Owen</b>	1990	Australia	35
<b>Oates</b>	1994	UK	33
<b>Poisson-Saloman</b>	1996	Francia	46
<b>Puig</b>	1998	España	71

(Modificado de Allvin R y cols, 1998<sup>51</sup>)

La evolución de la incidencia e intensidad del DAP se ha investigado mediante tres tipos de estudios: analizando con cuestionarios las características del dolor en grupos de pacientes seleccionados; valorando el consumo de analgésicos y/o comparando diversas técnicas de tratamiento del DAP. Todos estos trabajos muestran una gran variabilidad entre pacientes en lo que respecta a la incidencia e intensidad del DAP, hecho que está relacionado con el gran número de factores implicados en su aparición, como son: tipo-localización de la cirugía, técnica quirúrgica y técnica anestésica, información previa sobre el dolor, variaciones biológicas interindividuales, factores socioculturales,... (Tabla 4).

<b>Tabla 4: Factores implicados en la intensidad del DAP</b>	
<b>FACTORES INTRÍNSECOS</b>	
<b>- Asociados a la intervención:</b>	
	Tipo y localización de la cirugía
	Técnica quirúrgica
	Técnica anestésica
<b>- Asociados al paciente:</b>	
	Información previa y actitud frente al dolor
	Variaciones biológicas interindividuales
	Factores socioculturales
	Experiencias anteriores
	Personalidad
	Edad, sexo, peso
<b>FACTORES EXTRÍNSECOS</b>	
<b>- Personal que evalúa el dolor y que prescribe los fármacos analgésicos</b>	
<b>- Respuesta de otros pacientes al dolor</b>	

(Modificado de Bonica JJ y cols, 1990<sup>49</sup>)

De todos ellos, el “tipo y localización de la cirugía” es el factor más relevante para determinar la intensidad y duración del DAP<sup>53</sup>. El tipo de incisión, también tiene gran influencia, estando demostrado que una incisión abdominal transversa lesiona menos los nervios intercostales y originan menos dolor. Otro importante factor que se debe considerar es la aparición de espasmos musculares reflejos, muy dolorosos, y que se añaden al dolor de la herida.

La intensidad del dolor está influenciada no solo por factores físicos, sino también psíquicos y emocionales, aspectos de la personalidad, factores sociales, culturales e interpersonales, así como por la existencia de una experiencia previa frente al dolor<sup>49</sup>. En este sentido, la ansiedad, aprensión y miedo ante la IQ aparecen como factores determinantes. Así, Chapman<sup>52</sup> y otros autores<sup>53</sup>, señalan que dicha ansiedad experimenta grandes cambios a los largo del postoperatorio, sobre todo en pacientes con una inadecuada preparación psicológica.

Por otra parte, el ingreso en un hospital origina estrés que influye en la intensidad del DAP. El grado de estrés hospitalario parece relacionarse con un entorno desconocido, separación de la familia, carencias de información y experiencia previa con tratamientos analgésicos inadecuados. El miedo suele ser consecuencia de la angustia de padecer dolor cuando desaparezcan los efectos de la anestesia; por desgracia, las molestias dolorosas a menudo son muy superiores a las esperadas, lo que ocasiona un fuerte estado de agitación, sobre todo si se trata de la primera experiencia quirúrgica<sup>54</sup>.

Parece indiscutible que la habilidad del cirujano y la agresividad de la técnica quirúrgica contribuye decisivamente a configurar la entidad del traumatismo quirúrgico, lo que a su vez, generara un grado menor o mayor de DAP.

En la Tabla 5, se muestra un resumen de quince artículos, metodológicamente correctos, que reflejan la incidencia del DAP en diversos tipos de cirugía, basándose en la intensidad y duración del dolor, y analizando su aparición en reposo y con la movilización. La evaluación de la intensidad del dolor en presencia de movimiento es importante, puesto que se ha demostrado que diferentes pautas analgésicas que en reposo producen efectos similares, inducen diferentes niveles de analgesia al evaluarse con movimiento, lo que permite una mayor sensibilidad para evaluar el efecto del tratamiento analgésico<sup>55</sup>.

<b>Tabla 5: Incidencia (% pacientes) y duración del DAP según el tipo de cirugía</b>			
<b>Tipo de cirugía</b>	<b>Dolor intenso en reposo (%)</b>	<b>Dolor intenso en movimiento (%)</b>	<b>Duración media en días</b>
<b>TORAX</b>			
- Toracotomía	45-65	60-70	3 (2-6)
- Esternotomía	60-70	65-75	2 (2-7)
<b>ABDOMEN</b>			
- Gastrectomía	50-75	65-75	3 (2-6)
- Colectomía	45-65	60-70	2 (1-5)
- Colectomía	35-55	50-60	2 (1-4)
- Histerectomía	35-55	50-60	2 (1-4)
- Apendicectomía	20-30	20-30	1 (0,5-3)
- Herniorrafia	25-25	25-35	1,5 (1-3)

<b>UROLOGÍA</b>			
- Nefrectomía	70-85	60-70	5 (3-7)
- Prostatectomía	65-75		1 (0,5-4)
<b>ORTOPEDÍA</b>			
- Laminectomía	70-80	60-70	4 (2-7)
- Cadera	60-70	70-80	3 (2-6)
- Rodilla	55-65	60-70	3 (2-6)
- Hombro, codo	45-60	60-70	3 (2-6)
<b>PERINE</b>			
- Ano-recto	50-60		2 (1-5)
- Vagina	15-20		1 (0,5-3)
<b>NEUROCIRUGÍA</b>			
	5-15		0,5-3
<b>ORL</b>			
	35-55		2 (1-6)

(Modificado de Benedetti C y cols, 1984<sup>56</sup>)

En la tabla 5, se observa que la cirugía torácica, supra-umbilical y de grandes articulaciones se asocia a dolor intenso, tanto en reposo como en movimiento, en mas de la mitad de los pacientes. Sin embargo en la mayoría de estudios faltan datos precisos sobre las técnicas quirúrgicas y las modalidades analgésicas utilizadas, necesarios para establecer una clasificación más detallada.

#### 1.2.4 TRATAMIENTO INADECUADO DEL DAP

Existen tres causas principales para explicar la elevada incidencia del DAP:

1. La ausencia de conocimientos o conceptos erróneos sobre el tratamiento del dolor por parte del personal sanitario.

2. La ausencia de evaluación o valoración inadecuada de la intensidad del dolor y de la eficacia de los tratamientos utilizados.
3. La ausencia de información/educación del paciente sobre las posibilidades de analgesia en el periodo postoperatorio.

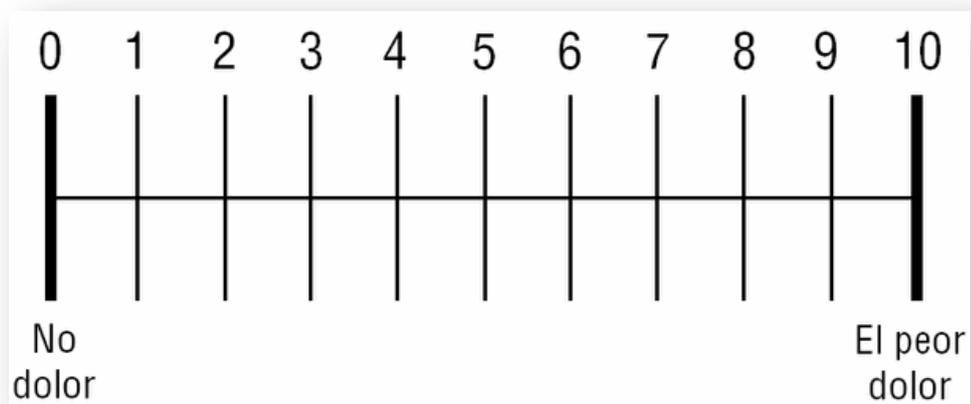
La falta de conocimientos o los conceptos erróneos sobre el tratamiento del dolor, está relacionada con la escasa formación recibida por los estudiantes de medicina y enfermería, así como por los médicos residentes. Así por ejemplo, según algunos estudios, los estudiantes de medicina desconocen en su mayoría las equivalencias analgésicas entre los diferentes opioides<sup>57</sup>. Más tarde, los médicos y el personal sanitario reciben una escasa formación continuada sobre el tratamiento del dolor, lo que conduce a que los médicos prescriban opioides a dosis menores a las adecuadas y con intervalos incorrectos<sup>58</sup>, o que un elevado porcentaje considere que existe un alto riesgo de adicción a los opioides cuando se usan en el tratamiento del DAP. Este aspecto de formación es uno de los más valorados por los propios médicos para mejorar el tratamiento del DAP, junto con la educación del paciente y la evaluación del dolor<sup>59</sup>.

Dentro del segundo grupo (evaluación del dolor), encuestas de ámbito nacional muestran que la intensidad del dolor no se evalúa de forma sistemática. Esta evaluación se realiza en el 37% de los pacientes en la encuesta española<sup>1</sup>, en el 39% en la encuesta de EEUU<sup>59</sup>, y en el 55% de la italiana<sup>60</sup>. En otros estudios, la evaluación del dolor se realiza de forma inadecuada; así diversos trabajos muestran que el personal de enfermería infravalora el dolor de los pacientes<sup>61</sup>, a veces porque se evalúa exclusivamente el comportamiento del enfermo con dolor (como fruncir el ceño, gesticular o estar en tensión<sup>62</sup>, y otras porque se desconoce la correcta utilización de las

escalas disponibles para establecer la intensidad del dolor<sup>63</sup>. Para evaluar el dolor los métodos más utilizados en el postoperatorio son la escala visual analógica (EVA) (Figura 6) y una escala numérica verbal (ENV) (Figura 7), ya que ambos son fácilmente comprensibles por los pacientes y además sus resultados son reproducibles a los largo del tiempo<sup>64</sup>.



**Figura 6: Escala visual analógica (EVA).** Se solicita al paciente que señale sobre una línea horizontal de 10 centímetros, sin divisiones para evitar influenciarle, la intensidad del dolor. El extremo izquierdo representa la “ausencia de dolor” y el derecho “el peor dolor imaginable”. El valor señalado se registra numéricamente sobre una plantilla.



**Figura 7: Escala numérica verbal (ENV).** Se pide al paciente que asigne un valor absoluto a su percepción del dolor, que oscila desde el número 0 (ausencia de dolor) hasta el número 10 (expresión del máximo dolor).

Como se indicaba anteriormente la evaluación del dolor se debería realizar tanto en reposo como en movimiento, ya que la valoración en reposo puede infravalorar la magnitud del dolor<sup>49</sup>.

Respecto a la tercera causa, en nuestro entorno es habitual que los pacientes carezcan de información sobre el DAP, sus consecuencias y las diversas posibilidades de tratamiento. En dos encuestas de ámbito nacional, una realizada por nuestro grupo en España<sup>1</sup> (a la que respondieron el 38% de todos los hospitales españoles) y otra llevada a cabo en Italia<sup>60</sup>, el 53% y el 58% respectivamente de los pacientes, no recibieron información alguna sobre el dolor. Se ha demostrado que una información adecuada mejora el efecto analgésico esperado<sup>65</sup>. Según los “European minimum standards for the management of postoperative pain”<sup>50</sup> los pacientes deberían ser informados específicamente sobre:

- Objetivos y beneficios del tratamiento analgésico.
- Opciones de tratamiento.
- Técnicas especializadas para la administración de analgésicos
- Posibles complicaciones y efectos secundarios.
- Forma de evaluar el dolor como si se tratase de una constante más (tensión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura,...)
- Evaluación de la eficacia del tratamiento analgésico y de sus efectos secundarios.
- El bajo riesgo de dependencia asociado a la administración de opioides, cuando estos se utilizan en el tratamiento del DAP.

Los motivos expuestos anteriormente son las causas principales del tratamiento insuficiente del DAP, como se demuestran en sendas encuestas dirigidas a Servicios de Anestesiología en España<sup>1</sup> y en Inglaterra<sup>65</sup>, donde tan solo el 34,7% y el 36% de los pacientes estaban satisfechos con la atención dispensada.

## 1.2.5 PROBLEMATICA DEL TRATAMIENTO INADECUADO DEL DAP

El tratamiento inadecuado del DAP sigue siendo fuente de numerosas publicaciones en la literatura médica especializada. Tal y como apunta Alexander<sup>66</sup>, en muchas ocasiones se ha minimizado esta problemática basándose en una serie de conceptos erróneos, entre los que cabe destacar los siguientes:

- El dolor es una consecuencia inevitable de todo acto quirúrgico.
- Aun si es desagradable resulta inocuo y de duración limitada.
- En raras ocasiones alcanza niveles intolerables y, si puede ser soportado por algunos pacientes, lo puede ser por todos.
- Los analgésicos y demás procedimientos, empleados en el alivio del dolor, comportan determinados tipos de riesgo y, en consecuencia, deben ser evitados en la medida de lo posible.
- El alivio del dolor puede enmascarar el reconocimiento de ciertas complicaciones quirúrgicas postoperatorias y, de esta forma, convertirse en un peligro potencial del propio paciente.
- Todo DAP presenta características similares con independencia del tipo y naturaleza de la intervención quirúrgica llevada a cabo.
- La valoración subjetiva por parte del paciente es la única que resulta válida para determinar el grado del dolor.

### 1.2.5.1 REPERCUSIONES

Sin embargo está totalmente demostrado que el tratamiento inadecuado del DAP lleva consigo una serie de repercusiones deletéreas<sup>67</sup>, en la fisiología del paciente y de ellas se derivaran incrementos en la morbilidad e importantes repercusiones económicas:

1. *Respiratorias*: aparecen fundamentalmente tras intervenciones de cirugía torácica o abdominal alta, alcanzando cifras del 20 al 60% de los pacientes intervenidos y con una contribución a la mortalidad postoperatoria que algunos autores han cifrado en el 25%<sup>68</sup>. Básicamente se produce una disminución de la capacidad residual funcional por aumento del tono de los músculos abdominales respiratorios, así como por disminución de la función diafragmática. Existe una inhibición voluntaria de la tos, inmovilidad antiálgica de la caja torácica, disminución de la actividad mucociliar, tendencia al colapso alveolar y disminución, por tanto, de la compliance pulmonar. Entre los cuadros sobreañadidos más frecuentes, están la aparición de neumonías, la formación de atelectasias y la presencia de insuficiencia respiratoria aguda.
2. *Cardiovasculares*: son el resultado de la secreción catecolaminérgica secundaria a la hiperactividad simpática ocasionada por el dolor y consisten en un aumento de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial media, del índice cardíaco y del consumo de oxígeno miocárdico. Estas alteraciones van a tener una repercusión importante en aquellos pacientes que presenten una cardiopatía como patología basal, pudiendo ocasionar

en los mismos, cuadros de descompensación e inestabilidad hemodinámica y aparición de insuficiencia cardiaca, insuficiencia coronaria e infarto agudo de miocárdico o hipertensión arterial severa.

3. *Gastrointestinales*: debido a los reflejos segmentarios y por la hiperactividad simpática se produce íleo paralítico, siendo frecuentes la presencia de náuseas y vómitos. La presencia de DAP no controlado se relaciona con una mayor incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios. Asimismo existe también un aumento de las secreciones intestinales. Estas alteraciones no ocurren únicamente en la cirugía abdominal, sino que están presentes en los distintos grupos de cirugía debido al trauma general y a la situación de estrés.
4. *Metabólicas*: el DAP contribuye a incrementar la respuesta endocrina frente a la agresión quirúrgica al inducir un estado de hiperactividad simpática e hipotalámica. Como consecuencia de estas alteraciones existirán intolerancia a la glucosa con hiperglucemia y glucosuria, aumento de los cuerpos cetónicos, aumento del ácido láctico, aumento del metabolismo y consumo de oxígeno, balance negativo del nitrógeno, retención de sodio y agua, así como pérdida de peso.
5. *Inmunológicas*: existe un deterioro de la inmunidad, con presencia de leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, disminución de la quimiotaxis, disminución de la opsonificación, aumento de la capacidad fagocitaria, disminución de la función de linfocitos B y T, disminución de la secreción de inmunoglobulinas (sobre todo la IgG y la IgM), aumento de

la interleucina-1, disminución de los niveles de C3 y C4 y disminución de la liberación de histamina, entre otros.

6. *Urológicas*: al igual que en el sistema digestivo, por aumento del tono simpático habrá una inhibición de la motilidad del tracto urinario con hipomovilidad ureteral y vesical que conduce hacia la retención urinaria.
7. *Musculoesqueléticas*: se produce atrofia muscular por la inmovilidad con limitación funcional posterior en el caso de la cirugía de las grandes articulaciones y en personas de edad avanzada, con retraso en la recuperación funcional.
8. *Psicológicas*: la respuesta cortical al dolor define una serie de reacciones de tipo psicológico como la angustia, el miedo o la aprensión, que con toda probabilidad tienden a facilitar el influjo nociceptivo exacerbando de este modo el dolor. Estas reacciones pueden desencadenar situaciones de agresividad y de agitación en ciertos pacientes, preferentemente los más jóvenes, y de postración o desorientación temporoespacial en los de mayor edad, lo cual puede dificultar su recuperación y prolongar su estancia hospitalaria.
9. *Económicos*<sup>69</sup>: un DAP mal controlado aumenta los costos institucionales, por la disminución del giro-cama, en relación al aumento de las complicaciones con los consecuentes costos en tratamiento y mayor estadía, a la dificultad para la implementación de la cirugía ambulatoria, al impedimento o retraso en la realización de estudios postoperatorios que requieren temprana movilización, ...

### 1.2.5.2 CAUSAS

En múltiples estudios, se ha publicado que más de un 50% de los pacientes tienen un control insuficiente de su dolor a lo largo del período postoperatorio. Son muchas las causas que conducen a un tratamiento inadecuado del dolor<sup>70</sup>.

Entre otras:

1. *Medicación insuficiente.* A menudo los pacientes reciben una dosis de analgesia inferior a la necesaria; esto es debido fundamentalmente a una infravaloración de la importancia del dolor, a la ausencia de una correcta evaluación de este y al miedo a los opiáceos.
2. *Formación inadecuada de los profesionales de la salud acerca del dolor.* El desconocimiento de la fisiopatología del dolor y de la farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos es en muchos casos la causa de un mal tratamiento. Del mismo modo, la errónea opinión que tienen muchos profesionales de la salud respecto a que el dolor debe soportarse lo máximo posible, también contribuye.
3. *Comunicación inadecuada entre los profesionales de la salud y los pacientes.* Con relativa frecuencia (y debido a distintas causas como puede ser una excesiva carga de trabajo) los profesionales no establecen una adecuada comunicación con el paciente, produciéndose lagunas en los cuidados tales como la falta de valoración sistemática del dolor y en consecuencia un mal tratamiento de este.

4. *Ausencia de tratamientos individualizados.* Es habitual ver tratamientos estandarizados en los que se prescribe la analgesia si dolor o cada 6 u 8 horas en el mejor de los casos, sin tener en cuenta la variabilidad individual en la respuesta a los analgésicos y de la percepción del dolor.
  
5. *Retraso en el inicio de la analgesia.* Por regla general nunca nos adelantamos al dolor, sino que solemos esperar a que el paciente presente un grado de dolor elevado para administrar el analgésico.
  
6. *Métodos inadecuados en la administración del fármaco.* La elección de una vía de administración inadecuada da lugar a que el enfermo permanezca durante un período de tiempo más prolongado con el dolor, por el retraso de la biodisponibilidad del fármaco.
  
7. *Fármacos inadecuados.* Es habitual, por el exagerado temor a los opioides, encontrar pacientes sometidos a cirugía agresiva y muy dolorosa tratados simplemente con analgésicos menores, y aun éstos prescritos en dosis insuficiente.
  
8. *Variabilidad interindividual.* La gran variabilidad de respuesta que presentan los pacientes frente a los tratamientos analgésicos<sup>71</sup>, así como en los requerimientos analgésicos<sup>72</sup>, obedecen a dos causas fundamentales:
  - Diversidad de factores incidentes:
    - Tipo de intervención quirúrgica
    - Técnica anestésica

- Edad y sexo
- Factores psicológicos
- o Naturaleza y mecanismos del dolor

9. *Dificultad en la valoración*: distinguir la sensación dolorosa de otras sensaciones de tipo psicológico como el miedo o la ansiedad no siempre es factible ni reproducible

### 1.2.6 IMPACTO ECONÓMICO

El DAP y su tratamiento, adecuado o no, supone importantes implicaciones económicas. Por una parte, la eficacia del tratamiento se acompaña de una disminución de la morbilidad y de la estancia hospitalaria<sup>73, 74</sup> y la disminución en la aparición de cuadros de dolor crónico post-quirúrgico<sup>75</sup>. Por otra, existen costos directos e indirectos derivados de dicho tratamiento.

Cómo evaluar correctamente la relación coste/beneficio de estos tratamientos es una tarea difícil que trataremos de analizar a continuación.

Se consideran costos directos de la analgesia postoperatoria los fármacos y el material utilizado para su administración. Son costos indirectos el tiempo dedicado por enfermería y los gastos derivados de las complicaciones del propio tratamiento analgésico. Los beneficios se evalúan en base a la disminución en la morbilidad postoperatoria, la disminución en la estancia hospitalaria, el retorno precoz al trabajo y la mejora en la calidad de vida a largo plazo<sup>75</sup> (Tabla 6).

<b>Tabla 6: categorías de costos sanitarios</b>			
<b>DIRECTOS</b>		<b>INDIRECTOS</b>	<b>INTANGIBLES</b>
<b>MÉDICOS</b>	<b>NO MÉDICOS</b>		
Medicaciones	Comida	Absentismos laboral	Dolor
Días de hospitalización	Transporte	Muerte, incapacidad	Sufrimiento
Tipo de cama	Alojamiento	Pérdida de calidad de vida	
Procedimientos	Ropa		
Tests	Costos familiares		
Salarios			

(Modificado de Perry RJ y cols, 1997<sup>76</sup>)

Entre las variables numeradas, una de las más estudiadas es la duración de la estancia hospitalaria, por ser un indicador global de la morbilidad postoperatoria y asociarse estrechamente al costo económico que deriva de la atención al paciente ingresado<sup>73, 74</sup>. Sin embargo, los estudios prospectivos y randomizados realizados sobre la influencia de la técnica analgésica sobre la reducción de la estancia hospitalaria no han mostrado resultados concluyentes<sup>77</sup> (Tabla 7). Cuando una analgesia eficaz se ha asociado a una fisioterapia activa, deambulación y nutrición precoces, se ha conseguido disminuir la duración de la hospitalización y su coste tras cirugía de colon<sup>78, 79</sup>. En este sentido, los análisis del coste-beneficio varían en función del tipo de cirugía y del fármaco analgésico utilizado.

<b>Tabla 7: duración de la estancia hospitalaria valorando exclusivamente el tipo de analgesia: epidural vs parenteral (opioides y AINEs)</b>			
<b>Autor</b>	<b>Pacientes (n)</b>	<b>Días de hospitalización tras</b>	
		<b>Analgesia epidural</b>	<b>Analgesia parenteral</b>
Plug	74	4,8 ± 0,2	7,8 ± 0,6*

Miller	20	9,2 ± 1,8	11,2 ± 5,4
Rawal	30	7,1 ± 1,2	9,0 ± 2,3*
Yeager	53	11,4 ± 4,6	15,8 ± 12,3
Seeling	214	19,0 ± 1,6	18,0 ± 1,6
Jayr	153	18,0 ± 7,0	16,0 ± 6,0
Liu	44	4,0 ± 0,5	5,1 ± 0,4*

\*p < 0,05

Otros factores a tener en cuenta que contribuyen al costo hospitalario son: fármacos, exploraciones complementarias, tipos de cama de hospitalización, tratamiento de las complicaciones,...<sup>80</sup>.

Podemos afirmar que una adecuada analgesia postoperatoria asociada a una rehabilitación funcional e ingesta precoces, mejora la recuperación postoperatoria y aceleran el alta hospitalaria, con la consiguiente disminución de costes económicos. Sin embargo los análisis de coste/beneficio muestran que cada tipo de intervención y cada tipo de paciente tiene su método y sus fármacos analgésicos óptimos, por lo que no es adecuado generalizar a partir de resultados obtenidos de un estudio centrado en una cirugía determinada.

Finalmente hay que considerar que existen unos costes intangibles<sup>51</sup> como son el dolor y el sufrimiento, que no pueden ser evaluados económicamente, pero que si han de ser siempre considerados en la práctica asistencial, dado que tienen un impacto incalculable en la vivencia del paciente y su influencia en la recuperación postoperatoria.

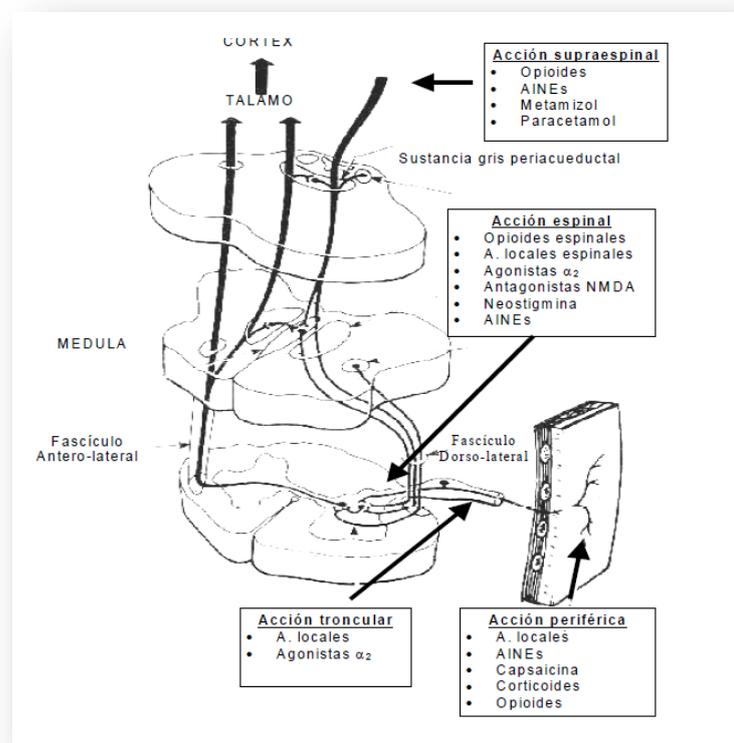
### 1.2.7 NACIMIENTO DE LAS UNIDAD DEL DOLOR AGUDO (UDA)

A finales de la década de los años 80, la incidencia del DAP moderado o severo oscilaba entre el 30 y el 75%<sup>81</sup>. En 1988 se produce un avance sustancial en el tratamiento de este dolor con la creación, en los EE.UU., de una unidad del dolor agudo (UDA) a cargo de Ready et al<sup>82</sup>, que después se extiende a otros países, entre ellos España<sup>83</sup>.

Sin embargo, la problemática del DAP no se resuelve sólo con la creación de estas unidades, sino que hace falta, además, que el personal médico y de enfermería empleen de manera adecuada los medios terapéuticos disponibles, sobre todo los opioides. Buena prueba de ello la constituye el artículo de Aubrun et al<sup>84</sup>, donde el 58% de los pacientes presentan dolor moderado o severo en el momento de abandonar la unidad de recuperación posanestésica (URPA), lo cual no sorprende teniendo en cuenta que solo el 6% de los mismos reciben morfina por vía intravenosa (i.v.), mientras que un 40% reciben paracetamol. Además, es notoria y evidente la existencia de un tratamiento inadecuado del DAP, a pesar de la utilización de múltiples técnicas y fármacos de diferentes características. Cabría pues plantearse, si el núcleo del problema no radica en la gran complejidad del dolor, más que en las posibles deficiencias en su tratamiento.

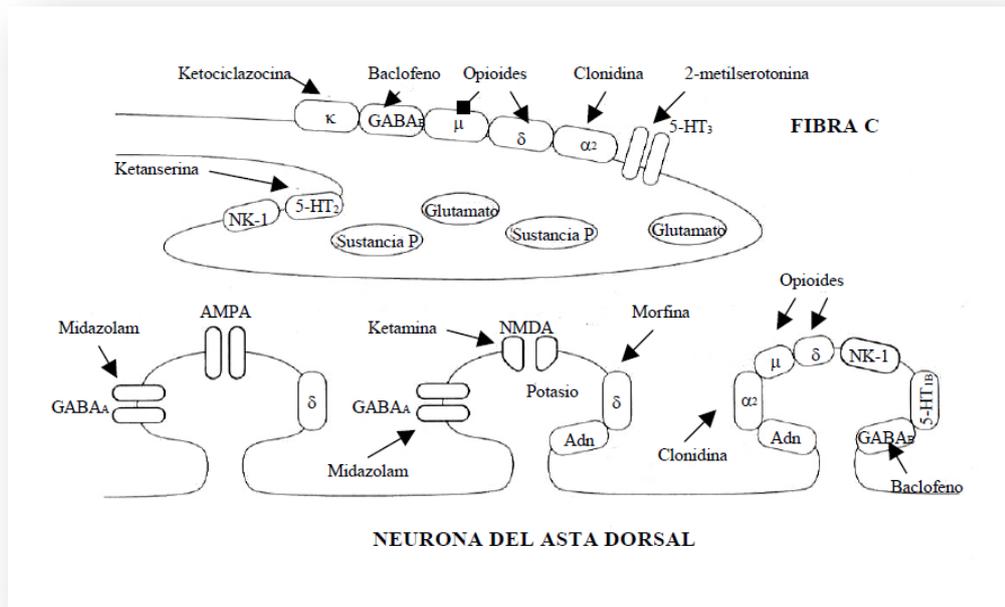
### 1.3 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR

El tratamiento del DAP puede realizarse con métodos farmacológicos y no farmacológicos (físicos y psicológicos), que actúan inhibiendo o modulando la transmisión del estímulo nociceptivo a nivel periférico o supraespinal<sup>85</sup> (Figura 8). Los métodos más utilizados son los farmacológicos, ya que los no farmacológicos son menos eficaces en el control del dolor agudo y de más difícil aplicación, siendo más útiles en el tratamiento del dolor crónico.



**Figura 8:** Niveles de actuación de los fármacos analgésicos en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio.

Entre los distintos niveles de actuación, el asta posterior de la médula espinal, tiene especial relevancia al ser un nivel de integración nociceptiva de fácil acceso permitiendo la administración de ciertos analgésicos capaces de interrumpir la transmisión del dolor. Entre ellos citaremos a los anestésicos locales (AL), opioides, agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos e inhibidores de la colinesterasa (Figura 9)<sup>50</sup>.



**Figura 9:** Neurotransmisores y receptores en el asta posterior de la médula espinal, implicados en la analgesia clínica o experimental. Los agentes más utilizados en la práctica diaria son los opioides y la clonidina. (Modificado de Carr DB y cols, 1999<sup>50</sup>)

Respecto al tratamiento farmacológico del DAP, los analgésicos utilizados habitualmente pertenecen a tres familias cuyos mecanismos de acción están bien establecidos:

1. Anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) y antitérmicos-analgésicos (paracetamol, metamizol).
2. Opioides.
3. Anestésicos locales (AL).

Los AINEs producen analgesia actuando preferentemente a nivel periférico (y en menor medida a nivel central) inhibiendo la síntesis de mediadores químicos del dolor, especialmente prostaglandinas, que hipersensibilizan los nociceptores periféricos<sup>86</sup>. Los opioides deben su efecto analgésico a la activación de receptores específicos situados predominantemente en el SNC, tanto a nivel espinal como supraespinal, aunque también

se ha demostrado su presencia a nivel periférico durante procesos inflamatorios<sup>87</sup>. Los anestésicos locales (AL) bloquean de forma reversible la conducción nerviosa en cualquier parte del sistema nervioso a la que se apliquen, fundamentalmente porque dificultan la entrada de sodio a través de la membrana en respuesta a la despolarización nerviosa.

El uso de estos fármacos y las técnicas para su administración han de protocolizarse según unos estándares de seguridad y eficacia, aunque siempre se acabaran individualizando en función de la intensidad del dolor y de las características del paciente<sup>51</sup>.

Revisaremos a continuación las principales características de estos tres grupos de analgésicos, prestando especial atención a los fármacos que han sido utilizados en el presente estudio (cloruro mórfico, metamizol y levobupicaína).

### **1.3.1 ANALGÉSICOS OPIOIDES:**

#### **1.3.1.1 CLASIFICACIÓN**

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

ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central y periférico, en relación con las vías sensoriales que conducen la información nociceptiva. Los agonistas opioides administrados exógenamente, producen analgesia al activar los receptores opioides.

La clasificación de los fármacos opioides es compleja, pudiendo realizarse según varios criterios:

1. Origen: natural, sintético, semi-sintético.
2. Estructura química: fenantrenos, fenilpiperidinas, fenilheptilaminas, benzomorfanos, morfinanos.
3. Intensidad del dolor que son capaces de suprimir: débiles, potentes.
4. Tipo de interacción con el receptor: afinidad por receptores  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ , y eficacia: agonistas, antagonistas parciales, agonistas-antagonistas.
5. Duración de acción: retardada, corta, ultracorta,...

En la Tabla 8 se clasifican los opioides según su afinidad y eficacia. De forma resumida, la “afinidad” se refiere al efecto que produce la sustancia al unirse al receptor (desencadena un efecto o no).

<b>Tabla 8: Opioides: clasificación según afinidad y eficacia</b>			
<b>Opioides</b>	<b><math>\mu</math></b>	<b><math>\delta</math></b>	<b><math>\kappa</math></b>
<b>Agonista potente</b>	Fentanilo	-	-
	Morfina	Morfina	Morfina
<b>Agonista débil</b>	Tramadol	-	-
	Codeina	Codeina	Codeina

<b>Antagonista</b>	Naloxona	Naloxona	Naloxona
	Naltrexona	Naltrexona	Naltrexona
<b>Agonista parcial</b>	Buprenorfina	-	-
<b>Agonista-antagonista</b>	Pentazocina	-	Pentazocina

### 1.3.1.2 MORFINA

#### a. Propiedades farmacológicas

Este opioide actúa fundamentalmente sobre el SNC y el intestino por medio de los receptores  $\mu$  y su acción es relativamente selectiva sobre dichos receptores. Los efectos son diversos e incluyen analgesia, somnolencia, cambios del humor, depresión respiratoria, disminución de la motilidad gastrointestinal, náuseas, vómitos (más frecuentes en el nivel ambulatorio) y alteraciones del sistema endocrino y nervioso autonómico<sup>88</sup>.

A continuación detallamos sus efectos más relevantes analizados por sistemas y aparatos.

**Sistema nervioso central:** La acción sobre él es responsable de la analgesia, la somnolencia y los cambios de ánimo. La analgesia producida por la morfina se produce sin perder el conocimiento. El alivio del dolor por parte de los opioides del tipo de la morfina es relativamente selectivo, puesto que no se ven afectadas otras modalidades de sensibilidad. Es más efectivo sobre el dolor continuo que sobre el dolor intermitente agudo. Las dosis altas de morfina pueden producir tanto rigidez muscular mediada a nivel del SNC, como alteraciones del humor: euforia o tranquilidad. Otro de los efectos

de la morfina es la miosis que produce por constricción pupilar mediante acción excitatoria en el nervio parasimpático que inerva la pupila.

A nivel del **aparato respiratorio**, estos fármacos actúan de forma directa sobre los centros respiratorios del tallo encefálico, produciendo depresión respiratoria dosis dependiente y progresiva conforme aumenta la dosis de morfina administrada. El paro respiratorio es la principal causa de muerte en situaciones de sobredosificación. La depresión respiratoria rara vez es un problema de alcance clínico en ausencia de una disfunción pulmonar subyacente, aunque la combinación con otros fármacos como anestésicos generales incrementa el riesgo de producirla. El mecanismo primario por el que se produce es la reducción de la capacidad de reacción de los centros respiratorios del tallo encefálico al dióxido de carbono. Este grupo de fármacos deprime también el reflejo de la tos, por una acción directa sobre el centro bulbar de la tos. Sin embargo no existe una relación directa entre la depresión respiratoria y la depresión del reflejo de la tos. La estimulación directa de la zona quimiorreceptora desencadenante de la emesis es el origen de las náuseas y vómitos, que pueden aparecer al administrarse este fármaco.

**Sistema Cardiovascular:** Las dosis terapéuticas no producen efectos importantes. Sin embargo, algunos pacientes son propensos a sufrir episodios de hipotensión ortostática por vasodilatación periférica, reducción de la resistencia periférica e inhibición de los reflejos de los barorreceptores. Los bolos IV determinan que se produzcan con más frecuencia episodios de hipotensión. La liberación de histamina produce dilatación de los vasos sanguíneos cutáneos, enrojeciéndose la piel de la cara, cuello y parte alta del tórax, por lo que una descarga de histamina, puede ser la responsable de la sudoración y el prurito observados.

**Aparato Digestivo:** La morfina y sus derivados suelen disminuir la secreción de ácido clorhídrico, aunque parecen predominar efectos indirectos tales como la secreción de somatostatina desde el páncreas y la reducción en la descarga de acetilcolina. Las dosis bajas disminuyen la motilidad gástrica y por tanto se produce una disminución del vaciamiento gástrico, incrementándose la probabilidad de que se produzca reflujo gastroesofágico. En el intestino disminuyen las secreciones pancreáticas, biliares e intestinales y retrasan la digestión de los alimentos en el intestino delgado. Con respecto al intestino grueso, las ondas peristálticas se ven disminuidas y se incrementa el tono del colon incluso hasta el espasmo. La administración de morfina produce la constricción del esfínter de Oddi y la presión del colédoco puede incrementarse más de 10 veces. Esta situación puede desembocar en síntomas que varían desde un dolor epigástrico hasta un cólico biliar. Por lo que como efectos más notorios serían la disminución de la motilidad gastrointestinal y el enlentecimiento del tránsito intestinal y la posibilidad de generar íleo paralítico.

**Aparato Genitourinario:** Sobre el uréter, la morfina puede incrementar el tono y la amplitud de sus contracciones, aunque cuando son notables los efectos antiuréticos y disminuye el flujo urinario, el uréter puede paralizarse. La morfina inhibe el reflejo urinario de la micción, incrementando el tono del esfínter externo y la capacidad de la vejiga. Por tanto el efecto global es variable, aunque está bien documentado el aumento de la frecuencia de globo vesical asociado al uso de opioides. Sobre el útero puede prolongar el trabajo del parto, pues disminuye la hiperactividad de éste mediante la restauración del tono, la frecuencia y la amplitud de las contracciones.

**Sistema Inmunológico:** Es conocido que esta familia de analgésicos suprime la respuesta inmune. En un reciente estudio<sup>89</sup>, se ha comprobado que la morfina es un inductor para la traducción de la proteína Fas (conocida también por CD95 y por APO-1) y la consiguiente expresión de la misma en la superficie linfocitaria. Esta proteína desencadena el mecanismo de la apoptosis linfocitaria. De esta manera, al producirse la muerte de una gran población de linfocitos, la capacidad de defensa inmunológica queda mermada.

#### **b. Tolerancia y dependencia**

La tolerancia y dependencia física aparecen con la administración repetida y son reacciones fisiológicas. El síndrome de abstinencia aparece cuando se suspende la medicación, con síntomas como ansiedad, irritabilidad, taquicardia y alteraciones gastrointestinales. Tras la suspensión brusca del tratamiento, aparece poco tiempo después y alcanza el pico a las 36 y 72 horas tras la última dosis y posteriormente va desapareciendo hasta los 7 a 10 días siguientes.

Este síndrome puede reducirse suspendiendo gradualmente la medicación en el plazo de varios días. Desde el punto de vista clínico, (disminuirse cada día un 50% e interrumpirse por último sin signos o síntomas de supresión).

La tolerancia provoca que se tengan que incrementar las dosis para conseguir el mismo grado de analgesia y se manifiesta por un acortamiento del tiempo de analgesia obtenido con una dosis. La dosis requerida de morfina aumentará en función del desarrollo de tolerancia, uso previo de otros narcóticos, intensidad de dolor, grado de

ansiedad, uso de otros fármacos activos a nivel del SNC, estado del sistema cardiovascular, dosis total diaria e intervalo de dosificación.

### **c. Perfil farmacocinético**

Existe una importante variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos de la morfina y sus derivados. El estado estacionario se alcanza en 2 días si se administran dosis fijas a intervalos constantes. Son fármacos que se absorben con facilidad en el tubo digestivo. Los más liposolubles pueden administrarse por vía nasal, bucal o transdérmica. Presentan intenso metabolismo de primer paso hepático. La biodisponibilidad de los preparados orales de morfina oscila alrededor del 25-40%. Los niveles en LCR (líquido cefalorraquídeo) tras las dosis epidurales son entre 50 y 250 veces más altas que las correspondientes a las concentraciones plasmáticas (Cp). La vía intratecal evita la barrera de las meninges y por tanto son necesarias menores dosis de morfina. Su unión a proteínas plasmáticas en sangre es aproximadamente de un 33% y, la cantidad de morfina que atraviesa la barrera hematoencefálica es pequeña comparada con otras sustancias opioides. Se distribuye por músculo esquelético, riñones, hígado, tracto intestinal, pulmones, bazo y cerebro, atraviesa la placenta y aparece también en la leche materna.

La metabolización de la morfina se lleva a cabo fundamentalmente mediante la conjugación con ácido glucurónico formando metabolitos activos e inactivos; sólo un 5% sufre desmetilación. Entre los metabolitos glucuronizados, el más abundante es el morfina-3-glucurónido. Una pequeña fracción de éste se transforma en morfina-6-glucurónido, metabolito que posee la mayor actividad analgésica de todos los metabolitos (puede llegar a ser 100 veces más potente). Además juega un papel muy

importante cuando la morfina se administra de manera crónica por vía oral, ya que sus niveles en esta situación son más altos. El aclaramiento renal se produce fundamentalmente por filtración glomerular en forma de morfina-3-glucurónido. Sin embargo, al metabolizarse mayoritariamente en el hígado, los episodios de insuficiencia renal no afectan de forma importante a su eliminación. La morfina y sus derivados glucuronados dan lugar al ciclo enterohepático, produciéndose secreción de estas sustancias al intestino con la bilis. Un 10% del metabolito conjugado es excretado en heces.

Las formulaciones retardadas son útiles en aquellos pacientes que requieren analgesia continuada, sin embargo, no es la mejor presentación para comenzar un tratamiento (es mejor comenzar por la formulación de liberación inmediata). Las formulaciones de liberación retardada ya que proporcionan concentraciones plasmáticas máxima y mínima mayores que las formulaciones de liberación inmediata.

Los requerimientos diarios de morfina se establecen usando la dosis diaria oral de morfina de la formulación de liberación inmediata; la dosis de la formulación de liberación retardada debe reducirse a la mitad. Para requerimientos de 120 mg diarios de morfina de liberación inmediata, la presentación de 30 mg de liberación sostenida cada 12 horas es suficiente. Al convertir dosis de morfina parenteral a vía oral, debido a la variabilidad individual, los regímenes iniciales deben ser conservadores, prefiriéndose una infraestimación a una sobreestimación. Algunos autores consideran que una dosis de morfina administrada en 3 veces al día por vía parenteral puede hacerse equivalente a la dosis oral diaria de morfina. Para estimar la dosis de morfina durante 24 horas por vía intramuscular (im), se podría realizar de la siguiente forma: 1 mg de morfina por vía im

por cada 6 mg de morfina oral y esa dosis im debe dividirse en administraciones cada 4 horas. El aclaramiento de morfina se reduce en los pacientes con patología hepática, provocando el aumento en la vida media y la consecuente acumulación de morfina.

#### **d. Efectos adversos y precauciones**

Son varios los factores que alteran la sensibilidad de un paciente a los analgésicos opioides, entre ellos la integridad de la barrera hematoencefálica o la edad. La duración de la analgesia se incrementa con la edad. Los pacientes con mayor intensidad de dolor podrán tolerar mayores dosis, sin embargo cuanto menor sea la intensidad del dolor, el paciente tenderá a manifestar sedación y depresión respiratoria. No es recomendable la administración de estos fármacos en pacientes asmáticos, enfisema, obesidad severa, porque pueden agravar el cuadro respiratorio. Pueden darse otros fenómenos mucho más infrecuentemente como urticaria, dermatitis por contacto, reacciones anafilactoides, etc.

Los opioides están contraindicados en enfermedades agudas en las que el dolor es un signo diagnóstico importante, así como en pacientes con hipertensión intracraneal. Deben administrarse con precaución a los enfermos con hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipopituitarismo y enfermedades respiratorias. Además los efectos de la morfina pueden ocultar signos neurológicos de incrementos en la presión intracraneal. Deben utilizarse con precaución extrema en pacientes con hipertensión intracraneal pues los efectos depresores de la respiración incrementan la  $PCO_2$  resultando una elevación de la presión del LCR, que agrava los cuadros de hipertensión intracraneal No es recomendable el uso de morfina en mujeres en el parto. Pueden prolongar el parto mediante reducción de la intensidad, duración y frecuencia de las contracciones

uterinas. Se excreta en leche materna y pueden desencadenar síndrome de abstinencia en niños durante la lactancia

#### **e. Interacciones con otros fármacos**

La acción depresora del SNC de este grupo de fármacos se potencia al administrarse conjuntamente con otros depresores del SNC como el alcohol, ansiolíticos, inhibidores de la monoaminoxidasa y antidepresivos tricíclicos. El uso de neurolépticos como las fenotiazinas puede incrementar el riesgo de depresión respiratoria, hipotensión y coma. Los analgésicos agonistas/antagonistas (pentazocina,...) no deben ser administrados a aquellos pacientes que han recibido o están recibiendo terapia con un agonista opiáceo, pues se altera el efecto analgésico y puede precipitarse un síndrome de abstinencia.

#### **f. Aplicaciones terapéuticas**

Los analgésicos opioides producen un alivio sintomático del dolor, la tos o la diarrea, persistiendo la enfermedad subyacente. Básicamente debe administrarse la dosis mínima con la que se obtenga una analgesia adecuada, con los intervalos apropiados en relación con la farmacocinética del preparado. El dolor crónico, requiere la administración de analgesia de forma continuada, junto con la administración de dosis suplementarias si es preciso debido a la aparición de dolor intercurrente.

La morfina sigue siendo el principal fármaco para el tratamiento del dolor moderado a grave. Administrada por vía subcutánea o intramuscular (0,14 mg/kg) es suficiente para aliviar el dolor de moderado a grave en el 70% de los pacientes. Sin embargo la prescripción de morfina debe vigilarse para ajustar la dosis en base a la

sensibilidad de cada individuo al fármaco, tanto a la resolución de la analgesia como a la aparición de efectos adversos. La vía intravenosa (iv) suele reservarse a los dolores intensos. La morfina vía oral es de 2 a 6 veces menos activa que por vía parenteral, lo que deberá ser tenido en cuenta al cambiar la vía de administración. Las dosis deben ajustarse a las necesidades del paciente pues existe una gran variabilidad interindividual en el metabolismo de primer paso.

### 1.3.2 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES) Y ANALGÉSICOS-ANTITERMICOS (A/A).

#### 1.3.2.1 CLASIFICACIÓN

Los analgésicos AINEs y A/A son un conjunto de compuestos químicamente heterogéneos (Tabla 9), pero que comparten ciertos efectos tanto terapéuticos como adversos y que, además, presentan claras diferencias con los analgésicos opioides<sup>86, 90</sup>.

<b>Tabla 9: Clasificación de los analgésicos, antitérmicos y AINEs</b>	
<b>Grupo farmacológico</b>	<b>Fármaco prototipo</b>
<b>ÁCIDOS</b>	
<b>Salicílico</b>	Ácido acetilsalicílico
<b>Enólicos</b>	
Pirazolonas	Metamizol
Pirazolidindionas	Fenilbutazona
Oxicams	Piroxicam y meloxicam
<b>Acético</b>	
Indolacético	Indometacina
Pirrolacético	Ketorolaco

Fenilacético	Diclofenaco
Piranoindolacético	Etodolaco
<b>Propionico</b>	Naproxeno
<b>Antranílico</b>	Ácido mefenámico
<b>Nicotínico</b>	Clonixina
<b>NO ÁCIDOS</b>	
<b>Sulfoanilidas</b>	Nimesulida
<b>Alcanonas</b>	Nabumetona
<b>Paraaminofenoles</b>	Paracetamol

Los AINEs se denominan de esta forma para diferenciarlos de los glucocorticoides con actividad antiinflamatoria. Aunque la mayoría de los componentes de este grupo comparten las tres acciones que los definen (analgésica, antitérmica y antiinflamatoria), su eficacia relativa para cada una de ellas puede ser diferente; incluso alguno de ellos, como el paracetamol, no posee actividad antiinflamatoria, por lo que tiende a excluirse de este grupo en algunas clasificaciones<sup>90</sup>. También el metamizol posee escasa actividad antiinflamatoria.

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

Los principales efectos terapéuticos y muchas de las reacciones adversas de estos fármacos pueden explicarse por su efecto inhibitor de la actividad de las COX, enzimas que convierten el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos inestables, los cuales se transforman en prostaglandinas (PG), prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y tromboxanos, sustancias conocidas globalmente con el nombre de eicosanoides<sup>90</sup>. Estos agentes participan, en diverso grado, en los mecanismos patógenos de la inflamación, el dolor y la fiebre; así las prostaglandinas son capaces de inducir dolor, inflamación, fiebre y vasodilatación; la prostaciclina produce vasodilatación e inhibe la agregación plaquetaria. La inhibición de su síntesis da lugar a la actividad terapéutica de los AINEs. Sin embargo, dada la participación de los eicosanoides en múltiples procesos fisiológicos, su inhibición es también responsable de las reacciones adversas características de estos fármacos, como lesiones gástricas, alteraciones de la coagulación e insuficiencia renal.

#### 1.3.2.2 METAMIZOL

##### **a. Estructura química**

Sintetizado por Max Bockmül, fue utilizado por primera vez en 1913 y comercializado en 1922. Pertenece al grupo de las pirazonas y su denominación química es: 2,3-dimetil-1-fenil-5-pirazolona-4 metilamino metanosulfonato magnésico. El metamizol también ha sido denominado: analgin, dipirona, metampirona, noraminopiridina y sulpirina. Se presenta como un polvo blanco, inodoro, de sabor amargo, muy soluble en agua y alcohol metílico e insoluble en éter. Las soluciones acuosas pueden colorearse de amarillo por exposición al aire y la luz. Su pH en solución acuosa es neutro y su pKa es 2,1.

**b. Farmacocinética**<sup>91</sup>

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

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

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

Estos mismos estudios para el metabolito MAA demostraron que la C<sub>max</sub> y los tiempos que se tardan en alcanzar esta concentración (t<sub>max</sub>) para las vías oral e intramuscular son prácticamente iguales, con unos valores de C<sub>max</sub> de 11,4 ± 3,1 mg/l y 12,33 ± 0,83 mg/l respectivamente y unos t<sub>max</sub> de 1,43 ± 0,07 h y 1,7 ± 0,7 horas respectivamente. No ocurre lo mismo en el caso de la vía rectal, donde la absorción no

es completa y se encuentra retrasada, con un valor de  $C_{max}$  de  $6,1 \pm 1,9$  mg/l y un  $t_{max}$  de  $2,4 \pm 1,2$  h. Se ha podido demostrar que los niveles de MAA administrando dosis similares de metamizol por diferentes vías (oral, intramuscular e intravenosa) son similares entre los 60 y 120 min.

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

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

En general, la unión de los cuatro metabolitos principales a las proteínas plasmáticas es baja, lo que explica la ausencia de interacciones a este nivel con otros fármacos. El volumen de distribución ( $V_d$ ) medio de MAA tras la administración iv de metamizol en voluntarios sanos es de 33,5 l, lo que está de acuerdo con sus propiedades hidrófilas.

**Metabolismo.** Tras su administración oral, el metamizol se hidroliza rápidamente en el estómago por la acción del jugo gástrico y posteriormente sufre una amplia biotransformación que, en humanos, origina más de 20 sustancias. Se detectan en sangre ocho metabolitos, de los cuales hay cuatro perfectamente identificados. Estos son, 4-metil-amino-antipirina (MAA), 4-formil-amino-antipirina (FAA), 4-amino-antipirina

(AA) y 4-acetil-amino-antipirina (AAA), siendo los responsables principales de las acciones farmacológicas el MAA y el AA. Estos cuatro metabolitos suponen alrededor del 60% de la dosis administrada. El metabolismo presenta importantes variaciones interindividuales, incluso entre cada toma o cada dosis. En un estudio en voluntarios sanos en los que previamente se estableció su capacidad acetiladora, se demostró la existencia de diferencias en el metabolismo de metamizol entre acetiladores rápidos y lentos, en cambio no mostraron variaciones significativas en el resto de parámetros farmacocinéticos.

**Excreción.** El metabolito principal en orina es el AAA (21-27%), seguido por el FAA (11-23%), el AA (5-9%) y el MAA (2-4%). La semivida global de eliminación es de 3-12 horas. Aunque la semivida de cada uno de los metabolitos es diferente. En general, la semivida del fármaco se incrementa con la edad de los pacientes, debido al retraso progresivo que sufren los procesos de metabolismo y eliminación renal desde la infancia hasta la senectud.

### c. Acciones farmacológicas

**Acción analgésica.** El metamizol produce analgesia por su acción a nivel periférico y central. A nivel periférico, inhibe la síntesis de PG (por su acción inhibidora dosis-dependiente sobre la COX) a través de los metabolitos MAA y AA. Sin embargo esta inhibición no es muy potente<sup>92</sup>, por lo que se ha postulado que podría actuar sobre el sistema del óxido nítrico (NO) – cGMP<sup>93</sup>. Los mecanismos de acción del metamizol a nivel del SNC no están totalmente establecidos, aunque además del sistema del NO, se han descrito interacciones con el sistema serotoninérgico, el gabaérgico (a través de

receptores GABA), el glutamato (receptores NMDA y no-NMDA), así como aumentando la liberación de glucocorticoides (mmmmm).

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

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

**Acción antiinflamatoria.** Tanto la molécula original como sus metabolitos, sobre todo MAA y el FAA, poseen actividad antiinflamatoria débil, mientras que el AAA y el FAA carecen de ella. De momento, la relevancia clínica de este efecto se desconoce<sup>92</sup>.

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

#### **d. Utilización clínica**

El metamizol se utiliza fundamentalmente como analgésico y antitérmico, ya que como hemos descrito anteriormente, posee un efecto antiinflamatorio moderado. La acción analgésica es dosis-dependiente, alcanzándose el efecto máximo a dosis de 2 grs.

Se utiliza sobre todo en dolores de intensidad moderada tanto agudos como crónicos. Además, ejerce una acción relajante de la fibra muscular lisa por lo que es útil en dolores de tipo cólico, solo o asociado a otros espasmolíticos o anticolinérgicos. Para el tratamiento del dolor agudo puede administrarse por vía oral, intramuscular, endovenosa y rectal. En el tratamiento del DAP, las dosis utilizadas por vía endovenosa son de 2 gr administrados en intervalos de 6-8 horas, no recomendándose superar una dosis de 12 gr en 24 horas.

#### **e. Efectos indeseables. Tolerancia y seguridad**

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

Las reacciones adversas más graves son la agranulocitosis provocada por anticuerpos antileucocitarios específicos y la anemia aplásica, razón por lo que su empleo está restringido en algunos países. Algunos estudios han demostrado que la incidencia real de la agranulocitosis es baja (5-8 casos por millón de habitantes/año) y más aún la de la anemia aplásica (2-3 casos por millón de habitantes/año)<sup>91</sup>. El riesgo relativo de agranulocitosis por metamizol es ligeramente superior al de otros analgésicos, mientras que el de anemia aplásica con cualquier pirazona es muy bajo. También pueden aparecer otras leucopenias, trombopenias y reacciones cutáneas.

Su acción sobre la mucosa gástrica es moderada-baja cuando se compara con otros fármacos del grupo de los AINEs. Como el resto de AINEs, puede afectar al riñón por inhibición de la síntesis de PG a este nivel, lo que puede tener trascendencia clínica en aquellas situaciones en las que está comprometida la función renal. A dosis elevadas produce hipotensión, efecto que podría estar en relación con el efecto relajante de la fibra lisa muscular.

Como ya se ha comentado, ninguno de los metabolitos del metamizol se une en proporción elevada a las proteínas plasmáticas, por lo que las interacciones a este nivel son prácticamente inexistentes. En principio se sugirió que la acción de los anticoagulantes cumarínicos se veía incrementada por metamizol, pero en estudios más recientes se ha demostrado que la administración conjunta de dosis terapéutica de metamizol y anticoagulantes orales no incrementa el efecto anticoagulante.

### **1.3.3 ANESTÉSICOS LOCALES (AL)**

#### **1.3.3.1 CONCEPTO Y CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS**

Los AL son compuestos que bloquean de manera reversible la conducción nerviosa en cualquier parte del sistema nervioso donde se apliquen. Pasado su efecto, la recuperación de la función nerviosa es completa. Se utilizan principalmente con la finalidad de suprimir o bloquear los impulsos nociceptivos, sea en los receptores sensitivos, a lo largo de un nervio o tronco nervioso o en los ganglios, y tanto si la aferencia sensorial discurre por nervios aferentes somáticos como vegetativos. En ocasiones, el bloqueo sirve también para suprimir la actividad eferente simpática de carácter vasoconstrictor.

La molécula de los AL está estructurada en un plano y constituida por un anillo aromático, en general bencénico, y una amina terciaria o secundaria, separados por una cadena intermedia con un enlace de tipo éster o de tipo amida. La existencia de uno u otro enlace condiciona la velocidad de metabolización y, por lo tanto, la duración de la acción; de forma indirecta, también influye sobre la toxicidad específica de cada fármaco. El anillo aromático confiere lipofilia a esa porción de la molécula, mientras que la región de la amina terciaria es relativamente hidrófila.

### **Mecanismo de acción**

Los AL deprimen la propagación de los potenciales de acción en las fibras nerviosas porque bloquean la entrada de  $\text{Na}^+$  a través de la membrana en respuesta a la despolarización nerviosa, es decir, bloquean los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes del voltaje.

Aunque a concentraciones elevadas pueden bloquear canales de potasio, a las concentraciones utilizadas en la clínica el bloqueo de la conducción nerviosa no se acompaña de alteraciones en la repolarización o en el potencial de reposo.

La actividad de muchos de estos fármacos es mayor cuando el nervio está sometido a estímulos repetidos o, lo que es lo mismo, cuando mayor es la probabilidad de apertura del canal en respuesta a un cambio de potencial. Una vez que la molécula de anestésico se halla en el interior del canal, la forma ionizada es la responsable de la interacción con el receptor y, por lo tanto, de la actividad farmacológica.

A nivel electrofisiológico, los AL no modifican el potencial de reposo, disminuyen la velocidad de despolarización y, por lo tanto, la velocidad de conducción;

al bloquear el canal en su forma inactiva, alargan el período refractario. Como consecuencia, el número de potenciales de acción que el nervio puede transmitir por unidad de tiempo va disminuyendo a medida que aumenta la concentración de anestésico hasta que el bloqueo es completo y el nervio es incapaz de despolarizarse. La interacción del AL con el canal es reversible y termina cuando su concentración cae por debajo de un nivel crítico (concentración bloqueante mínima).

Los anestésicos, a concentraciones superiores a las necesarias para bloquear específicamente los canales de sodio dependientes del voltaje, pueden interactuar de forma inespecífica con los fosfolípidos de la membrana de forma similar a los anestésicos generales, originando alteraciones conformacionales que interfieren en el funcionamiento de canales iónicos, llegando a reducir la permeabilidad del nervio para los iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  en la fase de reposo. Este mecanismo es particularmente relevante para la benzocaína.

### 1.3.3.2 CLASIFICACIÓN

La clasificación más importante que podemos establecer de una forma general viene dada en función del tipo de unión entre el núcleo aromático y la cadena hidrocarbonada, forma de unión que posteriormente será responsable de las diferentes características de acción y toxicidad de unos respecto a los otros. Diferenciaremos entre AL tipo éster y tipo amida.

<b>Tabla 9: Clasificación de los AL</b>	
<b>Tipo Éster</b>	<b>Tipo Amida</b>
Cocaina	Lidocaina
Benzocaina	Mepivacaina

Procaina	Prilocaina
Tetracaina	Bupivacaina
2-cloroprocaína	Etidocaina
	Ropivacaina
	Levobupicaina

A continuación se explicará brevemente de forma individualizada las características y usos de cada uno de ellos:

#### A. Esteres

**1. Cocaína:** El primero en ser usado. Potencialmente tóxico. Su uso se limita a la anestesia tópica (oral, nasal, traqueal – soluciones al 4%)

**2. Procaína:** primer sintético de práctica clínica. Baja potencia y corta duración de acción. Los efectos a nivel del SNC tras su absorción junto con las reacciones alérgicas hacen de él un fármaco en desuso. Utilizado en infiltraciones.

**3. Clorprocaína:** Muy poco tóxico y de mayor duración de acción que la procaína. Actualmente en desuso.

**4. Tetracaína:** diez veces más potente que la procaína con larga duración de acción (2-3 h, sin vasoconstrictor). Es excelente en anestesia tópica (mucosa oral 0,5-1%) aunque debemos limitar su absorción al usarla en forma de aerosoles en árbol traqueobronquial debido a su alta toxicidad.

**5. Benzocaína:** Uso exclusivo a nivel tópico dado su potencial irritabilidad como inyectable. Su uso limitado a pomadas hemorroidales (1-5%) y aerosol para tubos endotraqueales (hasta el 20%)

## B. Amidas

**1. Lidocaína:** Muy utilizada en infiltraciones, anestésicas tópicas y todo tipo de bloqueos nerviosos por su potencia, rapidez y moderada duración. La adición de vasoconstrictor es sumamente útil asociado a este AL. Tiene un escaso potencial alérgico. Usado también como antiarrítmico grupo IIb (arritmias ventriculares).

**2. Mepivacaína:** Muy similar al anterior, con una duración más prolongada (menos vasodilatador). Muy usado en cirugía menor por su excelente perfil de seguridad. Utilizado en anestésicas regionales intravenosas (0,5%).

**3. Prilocaína:** Inicio rápido, duración moderada (vasoconstrictor per se, por lo que puede usarse sin adrenalina). Amplio margen de seguridad, muy poco tóxica, puede usarse en anestésicas intravenosas.

**4. Bupivacaína:** inicio algo lento pero duración muy prolongada. Excelente en infiltraciones al 0,25-0,5% si se quiere analgesia posterior duradera. Usado con vasoconstrictores. Su perfil de seguridad es notablemente menor que los anteriores (no usado en anestésicas intravenosas).

**5. Levobupivacaína:** esteroisómero del anterior (forma S) o levógira. Tiene un mayor perfil de seguridad manteniendo las buenas propiedades de la bupivacaína e iguales dosificaciones y tiempos. Poco utilizado hasta el momento para procesos de cirugía menor con infiltraciones. Muy usado para procesos obstétricos y de cirugía mayor, con excelentes resultados. Produce menor bloqueo motor que la bupivacaína.

**6. Ropivacaína:** Inicio de acción moderado y larga duración. Efecto vasoconstrictor propio que hace innecesaria su unión a vasoconstrictores. Muy

buen perfil de seguridad. Produce menor bloqueo motor que los anteriores y es utilizado en obstetricia y bloqueos analgésicos postoperatorios.

### 1.3.3.3 LEVOBUPIVACAÍNA

El desarrollo de la levobupivacaína se basó en los hallazgos de cardiotoxicidad ocasionalmente observados con la bupivacaína<sup>94</sup>. La bupivacaína posee un átomo de carbón asimétrico y, por tanto, puede tomar la forma de dos enantiómeros: R + dextrobupivacaína y S - levobupivacaína. Éstos tienen propiedades físicas idénticas, pero sus grupos químicos ocupan posiciones diferentes, por lo que forman relaciones tridimensionales diferentes en el medio asimétrico de receptores y enzimas. Esto puede resultar en diferencias tanto en la afinidad a los receptores como en la actividad intrínseca de los enantiómeros<sup>95</sup> produciendo diferencias en su toxicidad, distribución, unión a las proteínas, metabolismo y eliminación<sup>96</sup>. La administración accidental, dosis y velocidad dependiente, producen cardiotoxicidad y neurotoxicidad enantiómero selectiva, más pronunciada con el enantiomero R +<sup>97</sup>. Datos clínicos y de laboratorio, sugieren que la levobupivacaína tiene una potencia anestésica local igual pero con menor potencial de toxicidad cardiovascular y del sistema nervioso central que la bupivacaína<sup>98</sup>.

La levobupivacaína es un AL amino-amida, descrita químicamente como (S) -1 butil-2- piperidilformo -2,6 xilidide hidrocloreto, soluble en agua, peso molecular de 325, coeficiente de partición (aceite alcohol / agua) de 1624 y pKa de 8.09. Tanto el coeficiente de partición como el pKa son muy similares a los de la bupivacaína. Su pH es de 4.0 – 6.5<sup>94</sup>.

### **Farmacocinética**

La concentración plasmática máxima después de la administración de levobupivacaína, se alcanza a los 30 minutos y depende de la dosis, la vía de administración y la vascularización del tejido.

**Distribución.** Su volumen de distribución es de 67 litros uniéndose a las proteínas plasmáticas en más del 97%.

**Metabolismo.** La droga es ampliamente metabolizada en el hígado por el citocromo P450; debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa por el peligro de un retraso en su metabolización.

**Eliminación.** Se elimina por orina el 71% y heces en el 24%, dentro de las primeras 48 horas. No hay evidencia de acumulación en insuficiencia renal; sin embargo, algunos de sus metabolitos pueden acumularse debido a que se excretan primariamente por el riñón<sup>99</sup>.

### **Acciones farmacológicas**

La levobupivacaína es un AL, tipo amida de larga duración, con efectos anestésicos locales sensitivos y motores, similares a la bupivacaína; produciendo un bloqueo sensitivo de duración ligeramente mayor, un bloqueo motor de duración ligeramente menor y siendo sustancialmente menos tóxica (1,3 a 1,6 veces menor<sup>100</sup>) que la bupivacaína<sup>101</sup>.

**Efectos de la levobupivacaína sobre el SNC.** Los efectos sistémicos de los anestésicos locales pueden estimular, deprimir el SNC o ambas cosas<sup>102</sup>. La presentación clínica

inicial representa un estado de excitación central que ocurre previo a la depresión generalizada del SNC<sup>103</sup>.

La neurotoxicidad se manifiesta por adormecimiento perioral o lingual, inquietud, sedación, temblores, trastornos visuales, escalofríos y convulsiones; posteriormente hay depresión del SNC que progresa al coma y al paro cardiorespiratorio<sup>104</sup>. Este patrón corresponde a una reducción de la actividad inhibitoria de la corteza cerebral, producto de una actividad excitatoria sin oposición de estructuras subcorticales<sup>105</sup>.

Las crisis convulsivas se originan en áreas del cerebro como la amígdala o el hipocampo y pueden ser resultado de una inhibición en la liberación del ácido gamma aminobutírico<sup>106</sup>. No obstante, los AL tienen un efecto depresor primario sobre el bulbo y centros superiores, por lo que el estado de depresión se puede presentar sin previa excitación<sup>107</sup>.

Estudios comparativos de toxicidad, entre levobupivacaína y bupivacaína en animales, demostraron que la dosis convulsiva de la levobupivacaína es un 42% mayor que la de bupivacaína. Además los signos de comportamiento convulsivo se inician antes y duran más tiempo con bupivacaína<sup>108</sup>.

### **Dosis y vías de administración**

La levobupivacaína está indicada para diferentes tipos de anestesia quirúrgica en adultos, incluyendo epidural, intratecal, bloqueo nervioso periférico, administración peribulbar e infiltración local. Igualmente, para uso epidural en el manejo del dolor,

incluyendo el trabajo de parto y el dolor postoperatorio. En niños está indicada para bloqueo nervioso ilioinguinal /iliohipogástrico.<sup>34</sup> Las dosis varían de manera individual, en el inicio y duración del bloqueo, de acuerdo al peso y estado físico. Debe disminuirse en pacientes con bajo peso, debilitados, ancianos etc<sup>109,110</sup>.

Cuando la levobupivacaína se emplea para alivio del dolor postoperatorio, la dosis de anestésico local usada durante la cirugía deberá tomarse en cuenta.<sup>35</sup> Se requieren dosis menores se requieren para analgesia, en comparación con las dosis necesarias para una anestesia más profunda y prolongada, con denso bloqueo motor.<sup>36</sup> Puede combinarse con otros agentes analgésicos, para producir sinergia y disminuir las dosis de cada uno de los componentes de la mezcla. La levobupivacaína no está autorizada en los Estados Unidos de América para su administración intratecal o su uso en niños<sup>109</sup>.

En general, las dosis de levobupivacaína son las mismas que las de bupivacaína, dependiendo de la naturaleza del procedimiento y de la técnica anestésica. Las concentraciones recomendadas de levobupivacaína para procedimientos quirúrgicos no obstétricos varían entre 0.25 y 0.75%. Para cesárea se recomienda una concentración al 0.5% y para el manejo del DAP del 0.625 al 0.25%.<sup>37</sup> La bupivacaína al 0.75% está contraindicada para el uso en procedimientos obstétricos, por lo cual la levobupivacaína no se ha evaluado a esta concentración en obstetricia<sup>111</sup>.

**Anestesia quirúrgica.** Al igual que la bupivacaína, la levobupivacaína es un AL de larga duración dosis dependiente. El inicio de acción, está relacionado con la vía de administración, estando normalmente en torno a 15 minutos. Sin embargo, tiene un

bloqueo sensitivo de más larga duración<sup>112</sup>. El bloqueo sensitivo se inicia en 5 - 15 min, después de completar la dosis, con difusión cefálica máxima a T7 - 6.32 La duración de la analgesia sensitiva es, aproximadamente, de 6 h (0.50%) o de 8 h (0.75%). El bloqueo motor se completa en unos 30 min, con duración de 3-6 h. La relajación muscular es adecuada y la calidad del bloqueo sensitivo y motor es excelente hasta en el 96% de los pacientes<sup>112</sup>.

**Anestesia por infiltración.** El uso de levobupivacaína al 0.25% para anestesia por infiltración, se comporta igual a la bupivacaína a la misma dosis<sup>113</sup>.

**Manejo del DAP.** La administración epidural continua de levobupivacaína en dosis mayores, brinda un alivio efectivo del dolor postoperatorio; no obstante, en dosis bajas, combinada con otros agentes como clonidina<sup>114</sup>, morfina<sup>115</sup> o fentanil<sup>116</sup>, se potencian sus efectos de anestésicos locales, aumentando la duración del bloqueo sensitivo y reduciendo la cantidad o concentración de la levobupivacaína necesarias para producir analgesia postoperatoria. Diferentes estudios demuestran que las infusiones epidurales de levobupivacaína se potencian por la adición de clonidina, comparada con levobupivacaína sola, lo que se observa por disminución de la escala visual análoga dinámica y en reposo y por disminución de la cantidad total de analgesia de rescate.<sup>46</sup> La combinación de levobupivacaína 0.25% con morfina (0.005% = 0.05 mg/ml), está especialmente indicada por vía epidural torácica para procedimientos quirúrgicos como gastrectomía, colectomía, pancreatoclectomía, esplenectomía, nefrectomía radical, prostatectomía radical con linfadenectomía y resección abdominoperineal. Esta combinación maximiza los efectos analgésicos del AL en la distribución

somatosensitiva toracoabdominal, distribución donde los efectos motores no son clínicamente significativos<sup>115</sup>.

La combinación de levobupivacaína con fentanilo a la dosis de 2-3 mcg/ml, reduce significativamente la concentración analgésica local mínima de la levobupivacaína en 48% y 45% respectivamente<sup>117</sup>.

### **Efectos colaterales**

Los anestésicos locales son generalmente bien tolerados. Las reacciones adversas a la levobupivacaína, al igual que para la bupivacaína, se deben a concentraciones plasmáticas elevadas o niveles dermatómicos elevados a consecuencia de sobredosis, inyección iv, administración subaracnoidea no intencionada o a una degradación metabólica lenta. Pueden producir paro cardíaco a pesar de una rápida detección y tratamiento apropiado<sup>94</sup>.

Los eventos adversos más frecuentes en relación causa - efecto son los esperados con anestésicos locales tipo amida: hipotensión (31%), náusea (21%), vómito (14%), prurito (9%), distress fetal (5%)<sup>118</sup>, etc. La presencia de hipotensión (definida como disminución de >20% de la presión arterial sistólica basal) después de la administración epidural de levobupivacaína (150 mg al 5%), está determinada por factores tales como el grado de bloqueo simpático, el peso corporal y el estado de volumen intravascular.<sup>39</sup> Aunque no se han reportado eventos cardiovasculares serios en diferentes pruebas clínicas con levobupivacaína, teóricamente la depresión miocárdica observada con otros AL de tipo amida podrían ocurrir con levobupivacaína. Así, podría observarse disminución de gasto cardiaco, hipotensión, cambios ECG indicativos de bloqueo

cardíaco, bradicardia o taquicardia ventricular, que puede producir paro cardíaco<sup>119</sup>. Por este motivo, los tratamientos apropiados, equipo y personal deberán estar disponibles ante la posibilidad de presentarse un evento adverso. Así mismo, debe usarse con precaución en trastornos de la función cardiovascular. Para minimizar los posibles efectos adversos, la levobupivacaína (al igual que la bupivacaína) debe administrarse a las dosis menores que produzcan el efecto anestésico deseado, inyectarse lentamente, en dosis fraccionadas y con aspiraciones frecuentes. No se puede administrar rápidamente por lo que no está indicada para casos en que se necesite anestesia rápidamente<sup>109</sup>.

#### **1.4 MODALIDADES DE TRATAMIENTO DEL DAP**

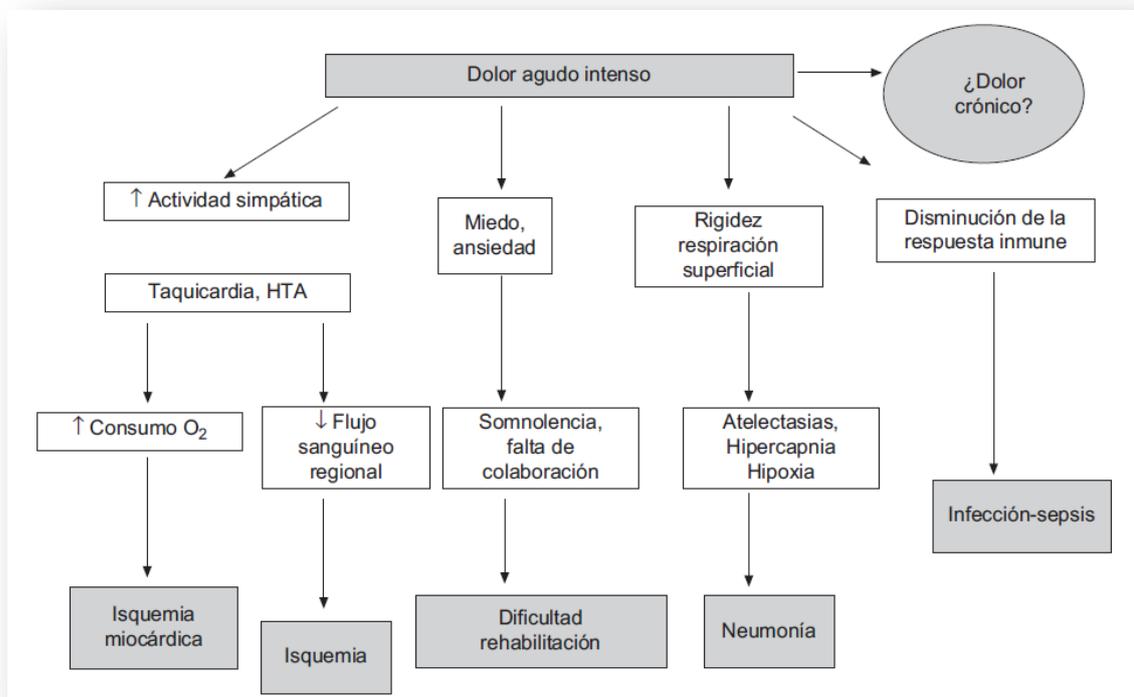
El DAP es el máximo representante del dolor agudo y se define como un dolor de inicio reciente, duración probablemente limitada y que aparece como consecuencia de la estimulación nociceptiva resultante de la intervención quirúrgica sobre los distintos órganos y tejidos. La característica más destacada del DAP es que su intensidad es máxima en las primeras 24 horas y disminuye progresivamente<sup>120</sup>.

Desde los inicios de la década de los 80 se ha desarrollado un interés creciente por el tratamiento del DAP, lo que ha desembocado en la aparición de guías y normas de actuación de carácter profesional<sup>51,121</sup> y gubernamental<sup>122</sup>. En todas ellas se recogen una serie de puntos estratégicos: información al paciente de las opciones de tratamiento, evaluación rutinaria del dolor, tratamiento preventivo y precoz del dolor, utilización conjunta de técnicas farmacológicas y no farmacológicas, selección del tratamiento en función de la fase del postoperatorio y según la respuesta del paciente y continuidad en la terapia a lo largo del tiempo<sup>50</sup>.

Aunque cada vez se avanza más en el conocimiento sobre la neurobiología de la nocicepción y de la fisiología de los fármacos y técnicas analgésicas, el DAP continúa siendo infratratado.

El correcto tratamiento del dolor DAP tiene como objetivos (Figura 10):

- Minimizar el malestar del paciente
- Facilitar la recuperación postoperatoria
- Evitar las complicaciones deletéreas relacionadas con el dolor (Tabla 10)
- Permitir una movilización activa y pasiva precoz para conseguir una plena recuperación funcional
- Eliminar o controlar de manera efectiva los efectos secundarios asociados al tratamiento
- Evitar la cronificación del dolor



**Figura 10:** Consecuencias del infratratamiento del dolor. (Modificado de Santeularia MT y cols, 2009<sup>120</sup>)

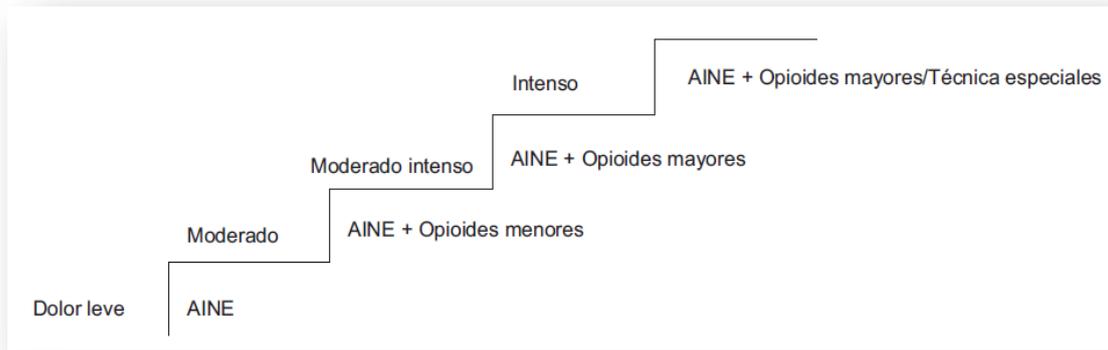
<b>Tabla 10: Complicaciones relacionadas con el DAP</b>	
<b>Respiratorias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Interrupción de la actividad normal de la musculatura respiratoria</li> <li>– Disminución de volúmenes pulmonares, atelectasias y neumonías.</li> </ul>
<b>Cardiovasculares</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aumento de frecuencia cardíaca, presión arterial media, índice cardíaco y consumo miocárdico de oxígeno.</li> <li>– Hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis</li> </ul>
<b>Digestivas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Náuseas, vómitos e Íleo paralítico</li> </ul>
<b>Metabólicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hiperglucemia, glucosuria, retención hidrosalina, estimulación del sistema renina-angiotensina, oliguria, lipólisis e hipercatabolismo proteico</li> </ul>
<b>Psicológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Angustia, miedo o aprensión.</li> </ul>

(Modificado de Santeularia MT y cols, 2009<sup>120</sup>)

Se dispone de varias medidas terapéuticas para alcanzar estos objetivos:

- Analgésicos no opioides
- Analgésicos opioides
- Técnicas analgésicas especiales:
  - Analgesia regional
  - Analgesia controlada por el paciente (ACP)

La utilización de una u otra técnica analgésica depende en gran medida de la intensidad del DAP<sup>123</sup>. En presencia de un dolor leve, los fármacos más indicados son los analgésicos no opioides, los cuales asociados a opioides menores son capaces de controlar un dolor de intensidad moderada. Los opioides mayores, así como las técnicas de bloqueo nervioso (central o periférico) con AL u opioides, se reservan para el dolor de intensidad elevada (Figura 11).



**Figura 11:** Escala del tratamiento del dolor agudo. (Modificado de Santeularia MT y cols, 2009<sup>120</sup>)

Se revisarán a continuación algunos aspectos y modalidades de tratamiento del DAP que están en estrecha relación con el presente trabajo.

#### 1.4.1 ANALGESIA “PRE-EMPTIVE”

La idea de analgesia “pre-emptive” surge a partir del concepto de plasticidad neuronal, por el cual ante un estímulo nociceptivo las neuronas sufren cambios en su función, estructura y perfil neuroquímico<sup>24</sup>. Tal como se ha mencionado anteriormente la lesión quirúrgica induce cambios en el sistema nervioso que contribuyen a la amplificación y prolongación en el tiempo del DAP<sup>124</sup>. A finales de la década de los 80 los trabajos de Woolf y Wall<sup>124</sup> introducen el concepto de “pre-emptive analgesia”, que inicialmente se pensó que podría tener una aplicación clínica. Estos autores demostraron en animales que los opioides eran más efectivos disminuyendo la excitabilidad neuronal del asta posterior de la medula si se administraban antes del estímulo nociceptivo. A partir de estos estudios surgió la hipótesis según la cual la administración de analgésicos antes de la cirugía podría prevenir los efectos de la sensibilización central; de esta forma se reduciría la intensidad del DAP y los requerimientos de los analgésicos durante un periodo de tiempo superior a la duración de acción de los analgésicos<sup>126,127</sup>.

Los primeros estudios que intentaron demostrar la analgesia “pre-emptive” en el ser humano presentaban diversos errores metodológicos. El primero era que no comparaban los efectos del mismo tratamiento realizado antes o inmediatamente después del estímulo quirúrgico. El problema estriba en que en ausencia de un tratamiento post-incisional no es posible determinar si hay un componente central del DAP que pueda ser “prevenido”, ya que un tratamiento analgésico precoz puede reducir la inflamación local y disminuir el DAP, más que inhibir la sensibilización central<sup>127</sup>.

Esta acción periférica anti-inflamatoria es especialmente importante cuando se utilizan AINEs y/o infiltración de la herida con anestésicos locales. Otro aspecto que podía alterar los resultados es que en la mayoría de estudios se administraron opioides durante la inducción anestésica, por tanto antes del estímulo quirúrgico, pudiendo atenuar o prevenir el desarrollo de la sensibilización central. El tercer punto que dificultó la interpretación de estos estudios, era el hecho de que la pauta de analgesia postoperatoria utilizada inducía una analgesia casi completa en todos los pacientes, no permitiendo que se estableciesen diferencias entre grupos. Para evitar estos problemas en estudios posteriores se han usado dosis menores de analgésicos en el postoperatorio o se ha utilizado la PCA, autoadministrándose el enfermo las dosis que precisa para el control adecuado del dolor. En base a estos conceptos y debido a la posible importancia clínica de los resultados, se desarrollaron unos criterios metodológicos específicos para estudiar la analgesia “pre-emptive” (nnn, ooo) que se muestran en la Tabla 11.

<b>Tabla 11: Criterios metodológicos a seguir en estudios para determinar un posible efecto “pre-emptive” de los analgésicos</b>	
<b>REQUERIMIENTOS DEL ESTUDIO</b>	
-	Prospectivo, randomizado, doble-ciego
-	Población y cirugía homogéneas
-	Número suficiente de pacientes
-	Comparar la misma dosis de analgésico administrado en el pre y en el p.o.
-	Valoración del efecto analgésico una vez finalizada la duración del efecto del fármaco
-	Evaluación p.o. adecuada del dolor: escala de dolor; PCA, test de alodinia
<b>ERRORES POTENCIALES</b>	
-	Analgesia a demanda, mal cuantificada
-	Tratamiento analgésico p.o. a dosis altas enmascarando posibles diferencias
-	Dolor p.o. insuficiente para demostrar un efecto “pre-emptive”
-	Efecto “pre-emptive” parcial en el grupo control por la administración de opioides preoperatorios

(Modificado de Mc Quay HJ y cols, 1988<sup>128</sup>; y Kissin I, 1996<sup>129</sup>)

Cuando se analizan estudios<sup>130,131</sup> que han seguido estos criterios metodológicos, el uso de anestésicos locales (por vía espinal, troncular o en infiltración) no muestra analgésico “pre-emptive”, y su impacto clínico es limitado. La administración preoperatoria de AINEs por vía oral u intravenosa no ha mostrado efecto alguno y en algunos casos se cree que podría aumentar el riesgo de sangrado. Por último, con el uso de opiáceos los resultados son contradictorios pero también de escasa trascendencia clínica. El único grupo de fármacos que podría presentar en un futuro un efecto “pre-emptive” son los antagonistas de los receptores NMDA, tales como la ketamina, pero se carece de momento de resultados definitivos.

En resumen después del entusiasmo inicial sobre la posibilidad de obtener analgesia “pre-emptive”, ha seguido la decepción tras numerosos ensayos clínicos con resultados negativos, aun cuando se han utilizado criterios metodológicamente correctos. Recientemente se ha propuesto una hipótesis que podría justificar esta falta de eficacia<sup>132</sup>, en base a la presencia de tolerancia aguda tras la administración de opiáceos tanto en animales<sup>133</sup> como en seres humanos<sup>134</sup>. La tolerancia aguda opioide incrementa los requerimientos de analgésicos, lo que impediría la evaluación del efecto “pre-emptive” de los mismos cuando son administrados antes de la agresión quirúrgica. El fenómeno de tolerancia aguda parece estar en relación a la estimulación de la proteinkinasa C (PKC) inducida por la activación de los receptores opioides; esta kinasa fosforila al receptor NMDA de la misma célula, activando una serie de cascadas que podrían ser responsables de la tolerancia y la hiperalgesia<sup>135</sup>. Así la administración de antagonistas de los receptores NMDA ha conseguido prevenir el fenómeno de hiperalgesia<sup>136</sup>.

Por otra parte, en la práctica clínica de la anestesia, la administración “pre-emptive” de analgésicos se realiza de forma rutinaria antes de iniciar el estímulo quirúrgico, por lo que se puede considerar que la “prevención” ya está integrada en la administración de anestesia quirúrgica. Solo en ciertos casos (como los AINEs o los antagonistas NMDA) la administración “pre-emptive” constituye un cambio de hábitos por parte del anestesiólogo y por tanto la relación riesgo/beneficio ha de ser evaluada. Para los AINEs podría ser desfavorable, sin embargo para los antagonistas NMDA es un campo de investigación prometedor y más a la luz de estas investigaciones recientes. Otros ámbitos donde se requieren más estudios, son en la prevención del dolor crónico y del dolor neuropático postquirúrgico.

## 1.4.2 ANALGESIA BALANCEADA O MULTIMODAL

El tratamiento efectivo del dolor con un solo fármaco/método es difícil sin un gran gasto en equipo y recursos humanos y/o sin que aparezcan efectos secundarios. Por este motivo surgió el concepto de analgesia balanceada<sup>137</sup> en la que, a semejanza de lo que ocurre durante la administración de anestesia general, se combinan diferentes fármacos y métodos analgésicos. A la analgesia balanceada se le ha denominado también multimodal<sup>138</sup>. Este tipo de analgesia implica la combinación de dos o más analgésicos, en ocasiones administrados a diferentes niveles (periférico, espinal), que actúen por distintos mecanismos<sup>138</sup>. La combinación permite utilizar dosis inferiores de cada uno de los fármacos y como consecuencia se mantiene una analgesia efectiva a la vez que disminuyen los efectos adversos<sup>139</sup>. Sin embargo no siempre la administración simultánea de dos o más fármacos analgésicos es beneficiosa, por lo que se ha de evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de las asociaciones. En resumen la analgesia balanceada en el postoperatorio pretende:

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

La capacidad para disminuir los efectos secundarios y mejorar el efecto analgésico combinando analgésicos ha sido demostrada en estudios experimentales<sup>139,140</sup> y clínicos<sup>138</sup>. De esta forma, las combinaciones más utilizadas en el tratamiento del DAP son:

- Por vía intravenosa: opioides más AINEs o A/A.
- Combinaciones de AINEs, opioides o paracetamol (administrados por vía sistémica), con anestésicos locales infiltrados en la herida o a nivel de nervios periféricos (bloqueos).
- AL y/o opioides administrados por vía espinal, combinados con AINEs, opioides o paracetamol por vía endovenosa.
- Combinaciones espinales de opioides, anestésicos locales y agonistas- $\alpha_2$  adrenérgicos.

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

### **Combinaciones de analgésicos utilizados por vía endovenosa**

Aunque los opioides continúan siendo los mejores analgésicos de los que disponemos, la aparición de efectos secundarios hace difícil su administración a las dosis requeridas para obtener una analgesia completa. Por este motivo se ha investigado su combinación con AINEs, habiéndose demostrado una disminución en los requerimientos de opiáceos en el control del DAP<sup>138,142</sup>. Estos estudios sin embargo, no analizan en profundidad la repercusión de las combinaciones sobre la incidencia y gravedad de los efectos secundarios. Otros trabajos que han evaluado la combinación de opioides (codeína<sup>143</sup>, morfina<sup>144</sup>) y paracetamol sugieren que dichas asociaciones mejoran la calidad de la analgesia. La combinación de AINEs y paracetamol que se utiliza en algunos centros, no ha demostrado que presente ventajas sobre la administración individual de estos analgésicos y, por otra parte, esta poco documentada<sup>145</sup>.

Respecto a la aparición de efectos secundarios, pese a que el objetivo principal de la analgesia balanceada es la disminución de los mismos, la mayoría de los estudios se han centrado en el análisis de la optimización de la analgesia, sin disponer de una muestra suficiente amplia de pacientes para obtener conclusiones válidas sobre la incidencia de efectos secundarios. Los datos obtenidos en las asociaciones opioides-AINEs muestran una disminución en los efectos secundarios (sedación, hipoxemia, náusea-vómito, retención urinaria) de un 25%<sup>141</sup>. Respecto a la combinación AINEs-paracetamol los datos son tan escasos que no permiten conclusiones sobre los efectos secundarios.

### **Combinaciones de analgésicos administrados por vía periférica (infiltración)**

Para el tratamiento del DAP a nivel periférico, se han utilizado anestésicos locales<sup>146</sup>, AINEs<sup>147,148</sup>, corticoides, opiáceos<sup>149</sup>, clonidina<sup>150</sup> o ketamina<sup>151</sup>, pero a excepción de los anestésicos locales, su eficacia terapéutica es escasa. La infiltración con anestésicos locales en la herida operatoria tras cirugía de pared abdominal, ha mejorado la analgesia postoperatoria disminuyendo los requerimientos de otros analgésicos<sup>152</sup>. Pero todas estas ventajas y sus diferentes variantes, se explicarán más adelante profundizando en el tema, ya que nuestro trabajo de investigación gira en torno a este tipo de analgesia.

### **Combinaciones de analgésicos utilizados por vía espinal y endovenosa**

Por lo general, se utilizan anestésicos locales (+/- opioides) por vía epidural combinados con AINEs u opioides por vía endovenosa. El efecto aditivo de la combinación de AINEs endovenosos, con anestésicos locales epidurales (o anestésico

local + opioide epidurales) no ha podido ser demostrado de forma definitiva<sup>153</sup>. Es probable que la eficacia de las pautas epidurales utilizadas en los mismos, enmascare la analgesia inducida por los AINEs, por lo que se requieren estudios adicionales para establecer la eficacia de este tipo de combinaciones.

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

Por esta vía los analgésicos más utilizados son los anestésicos locales, aunque la incidencia de efectos indeseables que producen (bloqueo motor, hipotensión,...) ha determinado su utilización conjunta con otros analgésicos, principalmente opioides y agonistas  $\alpha 2$ -adrenérgicos. A nivel experimental ha podido ser demostrado que los anestésicos locales intratecales potencian la antinocicepción de la morfina espinal, inhibiendo la descarga post-estimulación en las células del asta posterior de la medula espinal<sup>154</sup>.

Los estudios realizados clínicos utilizan en la mayoría de los casos la administración por vía epidural de un anestésico local de larga duración (como la levobupicaína o bupivacaína) y un opioide (morfina, fentanilo, sufentanilo). En todos los estudios, la adición de un opioide mejora la calidad/duración de la analgesia, en especial cuando el dolor se valora en presencia de movilización, tos o con el ejercicio<sup>55,155</sup>. De esta forma, se acepta en la actualidad que la asociación de opioides y anestésicos locales, administrados ambos por vía epidural, mejora la analgesia obtenida con cualquiera de los dos de forma individual<sup>156</sup>. Las combinaciones más habituales incluyen: bupivacaína-morfina, bupivacaína-fentanilo y bupivacaína-sufentanilo, sin existir datos concluyentes sobre cuál es la asociación óptima<sup>157</sup>.

Respecto a los efectos secundarios que aparecen cuando se utilizan las asociaciones de anestésicos locales más opioides epidurales, los más frecuentes son hipotensión ortostática, bloqueo motor, retención urinaria, sedación, prurito, náusea y vómito; la depresión respiratoria es poco frecuente y está en relación a la lipofilidad del opioide utilizado. La eficacia y seguridad de este tipo de analgesia está determinada por la dosis de los fármacos utilizados (y la proporción de ambos en la mezcla) y al nivel metamérico donde se inserta el catéter en relación a la lesión quirúrgica (torácico en cirugía abdominal y lumbar en cirugía de extremidades inferiores)<sup>157,158</sup>. En cirugía abdominal la asociación AL más opioide disminuye además el íleo intestinal, si las dosis de opioide no son elevadas<sup>159</sup>.

En resumen, existen multitud de trabajos que avalan este concepto de analgesia multimodal: analgesia epidural con opioides o AINEs, PCA con opioides combinados con fármacos no opioides<sup>160,161</sup>. En esta línea, la evidencia científica muestra que, en una cirugía de alta complejidad, el mejor beneficio se obtiene al asociar los analgésicos a las técnicas de anestesia locorregional. Además, múltiples estudios demuestran que la combinación de analgésicos mejora el tratamiento del DAP. Este correcto tratamiento del dolor cuando se asocia a un programa de rehabilitación<sup>85</sup>, movilización y nutrición precoces<sup>162,163</sup>, mejora y acelera la recuperación funcional postquirúrgica.

En la tabla 11 se describen las conclusiones obtenidas de la comparación de los métodos empleados para el control del DAP por expertos en medicina perioperatoria, con la evidencia científica disponible<sup>164</sup>.

**Tabla 11: Evidencia científica en el DAP**

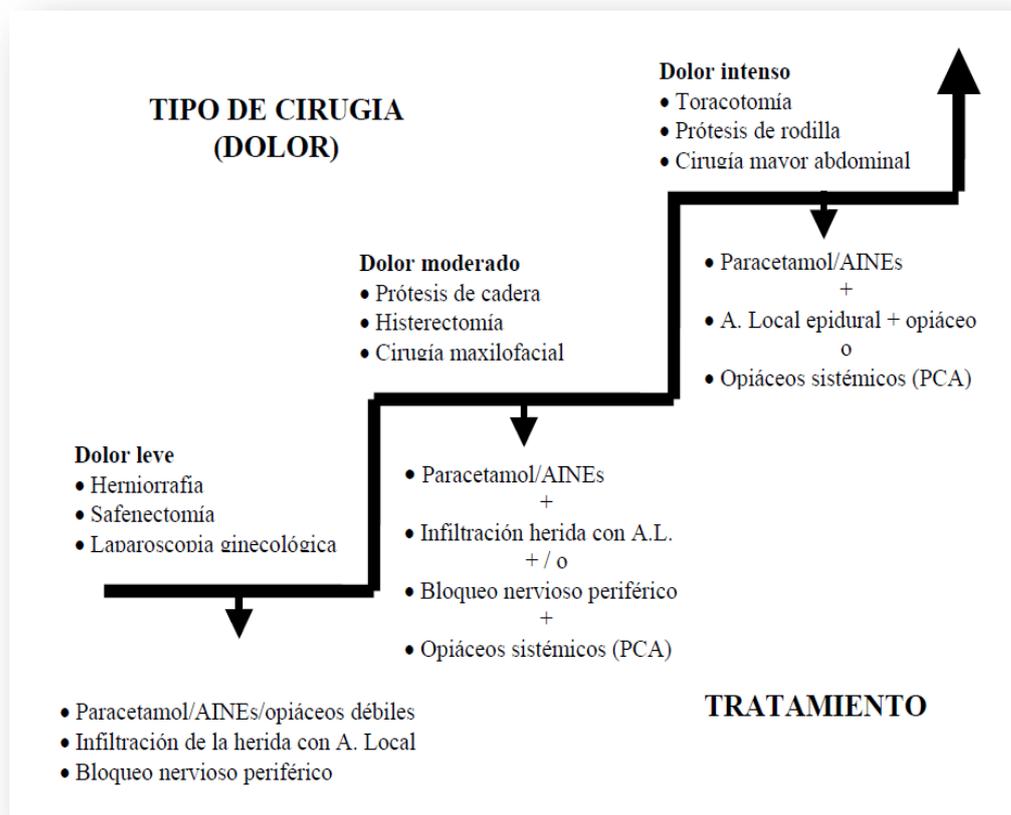
<b>Resultados</b>	<b>NEa</b>	<b>NSb</b>
<b>La PCA intravenosa proporciona mejor analgesia comparada con la administración de opioides i.v. por parte de enfermería.</b>	Ia	C
<b>Las técnicas continuas de analgesia regional periférica proporcionan mejor analgesia comparada con la administración de opioides sistémicos.</b>	Ia	A
<b>La analgesia multimodal (AINE, inhibidores de la COX-2 o paracetamol más ACP intravenosa con opioides) mejora el control del DAP* y reduce los efectos adversos relacionados con la analgesia** (fundamentalmente los secundarios a opioides).</b>	Ia	A (infusión y multidosas de AINE e inhibidores de la COX-2) *E (AINE en dosis única y paracetamol) **E (paracetamol, (-) de la COX-2 **B (AINE inespecíficos)
<b>Los problemas técnicos limitan la eficacia y seguridad de la ACP intravenosa y epidural.</b>	III	B
<b>Los nuevos tratamientos emergentes (dispositivo transdérmico de fentanilo iontoforético y morfina epidural de liberación retardada) para el tratamiento del DAP ofrecen ciertas ventajas sobre las opciones analgésicas ya existentes.</b>	Ib	C
<b>La creación y divulgación de las guías de práctica clínica en el tratamiento del dolor agudo han mejorado el manejo del DAP.</b>	Ib	C
<b>El mal control del DAP aumenta la probabilidad de desarrollo de dolor crónico posquirúrgico.</b>	II	A
<b>La analgesia epidural continua es más beneficiosa (menor morbilidad, control del dolor, motilidad intestinal y capacidad de deambulación) que los opioides parenterales en pacientes con enfermedad cardiovascular o pulmonar subyacente.</b>	Ia	A (beneficios de la analgesia epidural en la función cardíaca o pulmonar) E (mejoría de la morbimortalidad grave) D (morbilidad cardíaca)
<b>Los regímenes analgésicos ahorradores de opioides resultan en una más rápida recuperación de la función intestinal tras una cirugía abdominal mayor.</b>	Ib	C
<b>El DAP debe ser controlado de forma efectiva en aquellos pacientes con tolerancia a opioides.</b>	III	C

*a Niveles de evidencia científica: Ia: evidencia obtenida a partir de metaanálisis, incluido al menos un estudio controlado y aleatorizado con gran número de casos; Ib: evidencia obtenida de metaanálisis, incluido al menos un estudio controlado y aleatorizado con un menor número de casos; II:*

evidencia obtenida a partir de estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados; III: evidencia obtenida de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como estudios comparativos, decorrelación o de casos y controles; IV: evidencia obtenida de opiniones de expertos basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o comités; V: evidencia insuficiente para formar una opinión.

**b Niveles de soporte:** A: recomendación firme, siempre indicada y aceptada; B: recomendación en la que la intervención puede ser útil; C: recomendación en la que la intervención puede ser considerada; D: recomendación en la que el proceder no es útil; E: insuficientes pruebas para recomendar. ACP: analgesia controlada por el paciente; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; COX-2: ciclooxigenasa-2; DAP: dolor agudo postoperatorio; NE: nivel de evidencia; NS: nivel de soporte (Modificado de Rathmell JP y cols, 2006<sup>164</sup>)

Sin embargo se precisan nuevos estudios para poder determinar cuáles son las asociaciones y las dosis óptimas para obtener analgesia efectiva en relación al tipo e intensidad del estímulo quirúrgico. En este sentido una de las guías de tratamiento del DAP, propone una escalera analgésica en función de estos factores (Figura 12).



**Figura 12:** Escala analgésica para el tratamiento del DAP, propuesta en los “European Minimum Standars for the Management of Postoperative Pain”. EuroPain Task Force (Modificado de Allvin R y cols, 1998<sup>51</sup>)

### 1.4.3 ANALGESIA CONTROLADA POR EL PACIENTE

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

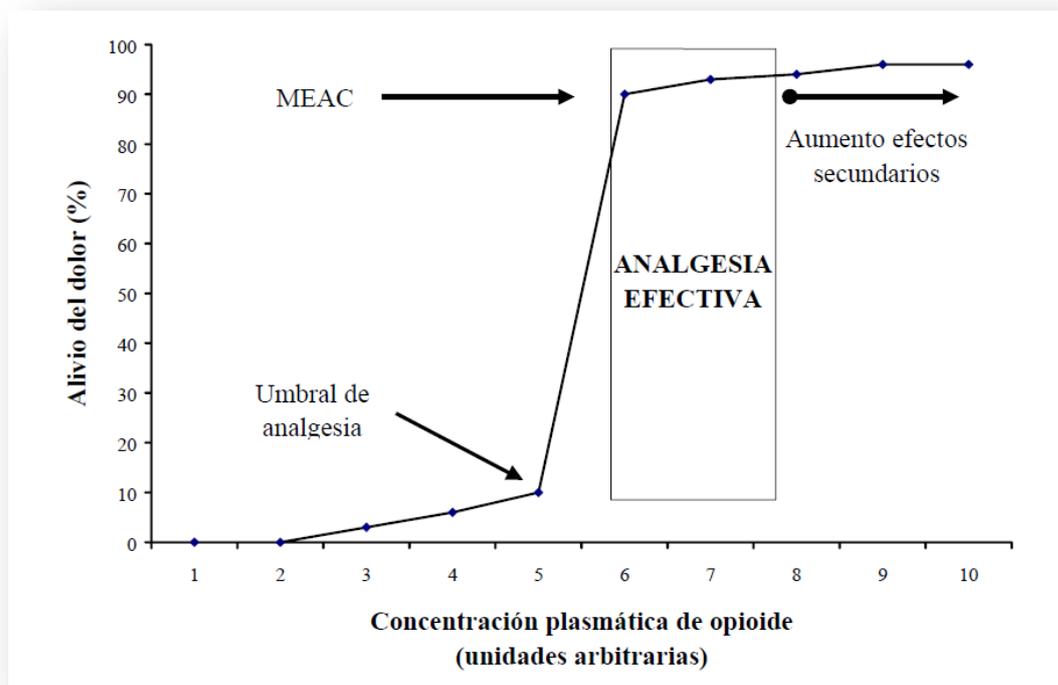
Como inicio del método de PCA se considera el uso a demanda de protóxido de nitrógeno (N<sub>2</sub>O) durante el trabajo de parto a finales del siglo pasado y con más profusión en el Reino Unido a partir de los años 30. En 1963 se realizó un trabajo pionero que demostró que pequeñas dosis de opioides endovenosos administrados por enfermería a demanda de los pacientes, conseguían una mejor analgesia que las pautas fijas habituales de opioides intramusculares<sup>165</sup>. En el año 1968 se realiza el primer estudio controlado, al administrar a los pacientes pequeñas dosis de opioides endovenosos (por medio de una enfermera) a demanda del paciente<sup>166</sup>; el mismo investigador repitió el estudio tres años más tarde utilizando una primitiva bomba de PCA<sup>167</sup>. Las conclusiones de estos estudios fueron que este sistema de administración mejoraba la analgesia, disminuyendo la dosis total de opioides utilizados; se observó también que existían grandes diferencias en los requerimientos de analgésicos entre los distintos pacientes. En los años siguientes fueron desarrollándose dispositivos mecánicos para la administración de analgésicos, hasta llegar a la que fue la primera bomba de PCA comercializada en 1976. La bomba fue diseñada por el Welsh National School of Medicine y denominada “Cardiff Palliator”, siendo utilizada principalmente para la analgesia del trabajo del parto mediante opioides por vía endovenosa.

Desde entonces se han introducido nuevas bombas de PCA, cada vez más sofisticadas que permiten utilizar pautas específicas pero con un uso más fácil y seguro. Su aplicación clínica se ha extendido a otras vías y en la actualidad se utilizan además de por vía endovenosa, por vía espinal, subcutánea y peritroncular.

#### 1.4.3.1 FUNDAMENTOS DE LA PCA

El método de PCA pretende solventar dos problemas en el tratamiento del DAP: la variabilidad interindividual del dolor y la variabilidad interindividual en los requerimientos de analgésicos. Esta última tiene diversas causas: el dolor incidental (fisioterapia, movilización), los ritmos circadianos del dolor y la disminución progresiva del dolor a lo largo del postoperatorio<sup>168</sup>. Los objetivos que se pretenden conseguir con el método de PCA son: individualizar las dosis con el fin de alcanzar la concentración analgésica mínima efectiva (MEAC), y mantener concentraciones plasmáticas relativamente constantes del analgésico para así evitar oscilaciones pronunciadas que podrían inducir efectos secundarios o analgesia insuficiente<sup>169</sup>.

La relación dosis-respuesta para la mayoría de analgésicos y en especial los opioides, no sigue una relación lineal, sino sigmoidea (Figura 13). Esto significa que para un estímulo doloroso determinado hasta que no se alcanza un umbral de concentración plasmática (y a nivel del SNC) no se observa el efecto analgésico. A partir de este umbral, pequeños incrementos de la concentración plasmática se traducen en grandes incrementos del efecto analgésico. La MEAC es la mínima concentración plasmática de opioide con la cual el paciente obtiene analgesia efectiva. La MEAC varía en relación a la intensidad del estímulo nociceptivo, disminuyendo su valor a lo largo del postoperatorio salvo incrementos transitorios como consecuencia del dolor incidental

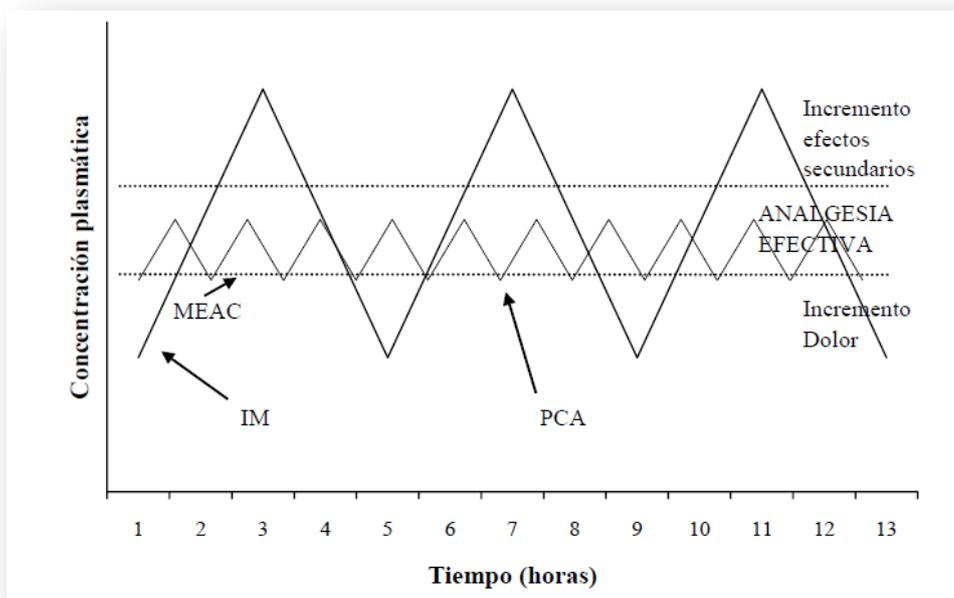


**Figura 13:** Relación concentración plasmática (dosis)-respuesta para los analgésicos opioides. La MEAC es la concentración plasmática mínima de opioide que induce analgesia efectiva. Aumentando la concentración plasmática por encima de la MEAC no mejora de forma significativa la analgesia, pero incrementa la incidencia de efectos indeseables. El umbral de analgesia es aquella concentración a partir de la cual con pequeños incrementos de la concentración plasmática se producen grandes aumentos en el efecto analgésico. (Modificado de Etches R, 1999<sup>168</sup>).

La variabilidad interindividual, así como la naturaleza sigmoidea de la relación dosis-respuesta de los opioides, da lugar a una serie de consideraciones a tener en cuenta en la práctica clínica<sup>168</sup>.

- No se puede predecir con precisión, la dosis de opioide que se requiere para obtener analgesia efectiva.
- Una concentración plasmática determinada, incluso en perfusión continua endovenosa, puede no ser efectiva a lo largo del periodo postoperatorio debido a la variabilidad interindividual.

- La transición de una analgesia efectiva a un dolor intenso depende de pequeños cambios en la concentración plasmática del opioide. Una ligera disminución de la concentración por debajo de la MEAC puede inducir la aparición de dolor intenso. En esta situación, el retraso que se produce desde que el paciente solicita analgesia hasta que esta se administra y se distribuye, suele originar periodos prolongados de dolor intenso.
- La administración de opioides en forma de bolus y con intervalos prolongados obliga a pautar dosis elevadas para garantizar unos niveles plasmáticos superiores a la MEAC durante un intervalo prolongado de tiempo (Figura 14). Esto causa que se produzcan picos elevados de concentración plasmática que originan una mayor incidencia de efectos secundarios.
- La estrategia ideal para la administración de opioides es obtener concentraciones plasmáticas ligeramente superiores a la MEAC durante intervalos prolongados, con pequeños incrementos de dosis administrados de forma precoz para evitar que las concentraciones disminuyan por debajo de la MEAC (Figura 14).



**Figura 14:** Diferencias entre la PCA iv y la administración imr de analgésicos cada 4 horas. Con la administración i.mr el paciente sufre periodos de dolor intenso y una mayor incidencia de efectos secundarios. La PCA permite al paciente restablecer precozmente la analgesia con un menor riesgo en la aparición de efectos secundarios. (Modificado de Ferrantes FM, 1990<sup>169</sup>).

#### 1.4.3.2 APLICACIÓN CLÍNICA

La aplicación clínica del método PCA precisa tres requisitos para su correcto funcionamiento:

1. La adecuada selección del paciente.
2. Una programación precisa de los parámetros de la bomba de PCA.
3. Un programa de seguimiento para evaluar el efecto analgésico y los posibles efectos secundarios, realizando en caso necesario las modificaciones pertinentes en la pauta analgésica.

##### 1.4.3.2.1 Selección del paciente

Los pacientes deben ser informados del método de PCA antes de la intervención quirúrgica y a ser posible el día previo a la misma. Durante esta visita preoperatoria se

evalúa si el paciente es apto para utilizar este método de analgesia. Se considera que son factores de exclusión: la incapacidad para entender la técnica (niños, ancianos<sup>170</sup>), historial de abuso a drogas o farmacodependencia y/o un perfil psicológico con tendencia a delegar funciones en las personas del entorno (“locus de control externo”). Este término se aplica a aquellas personas que en situaciones de estrés (como el periodo perioperatorio) prefieren delegar en otros (enfermería, médico, familia) la toma de decisiones que en nuestro estudio incluiría el activar o no la bomba de PCA para recibir una dosis de analgésico<sup>171</sup>.

#### 1.4.3.2.2 Parámetros de programación

Para conseguir una analgesia adecuada utilizando una bomba de PCA deben programarse los parámetros siguientes:

- Dosis de carga.
- Perfusión basal (o no).
- Volumen del bolo que puede auto-administrarse el paciente.
- Tiempo mínimo que ha de transcurrir entre dos dosis (“lockout interval”).
- Número máximo de dosis en un determinado intervalo de tiempo.

**Dosis de carga.** Su objetivo es obtener un nivel adecuado de analgesia de forma inmediata, sobre todo si el paciente no está en condiciones (físicas o psicológicas) para utilizar la PCA, como en ocasiones ocurre en el postoperatorio inmediato. Esta dosis puede ser administrada (o no) a través de la bomba de PCA, pero que pesar de la administración de esta dosis, los pacientes suelen solicitar dosis repetidas de analgésico en las primeras horas del

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

- a) **Dosis a demanda (“bolos”).** El objetivo de los “bolos” es mantener el nivel de analgesia obtenido mediante la dosis de carga, por lo que esta debe ser adecuada antes de iniciar la dosis a demanda. La dosis administrada en cada bolo ha de cumplir dos requisitos: no ha de ser muy elevada para evitar la aparición de efectos secundarios, pero tampoco demasiado baja pues en este caso aumenta la frecuencia de autodemanda, pudiendo incluso surgir un rechazo hacia la técnica<sup>172</sup>. El fármaco prototipo utilizado como analgésico mediante PCA endovenosa es la morfina, con la que se dispone de amplia experiencia clínica y sirve de patrón o modelo para la evaluación de otros fármacos. Así, por ejemplo, la dosis programada de morfina como “bolo” se sitúa entre 1 y 1,5 mg, variando sobre todo en función de la edad del paciente (1,5 mg en jóvenes y adultos, y 1 mg en ancianos). En todos los casos la dosis del

bolo puede ser aumentada o disminuida en un 25-50% en función de su ineficacia o de la aparición de efectos secundarios.

b) **Intervalo de cierre (“lockout interval”).** Es el tiempo mínimo que ha de transcurrir entre dos bolos consecutivos. Este debe ser igual o algo mayor al tiempo en que se consigue el máximo efecto analgésico del fármaco utilizado, para así posibilitar que el paciente pueda percibir el efecto del bolo, evitando nuevas administraciones precoces que pueden originar acumulación y sobredosificación. El tiempo no debe ser excesivamente largo, ya que en este caso aunque el paciente se administre todos los bolos disponibles, nunca podrá alcanzar concentraciones analgésicas terapéuticas. Este parámetro evita la sobredosificación del fármaco. Así, por ejemplo, cuando se utiliza la morfina por PCA intravenosa, el intervalo de cierre se sitúa entre los 5 y 12 minutos<sup>173</sup>.

c) **Perfusión basal.** La administración de una perfusión basal de analgésico, junto con la posibilidad de recibir bolos a demanda mediante una PCA, ha sido y continúa siendo un tema de controversia. Conceptualmente, la administración de una perfusión asociada a pequeños bolos para controlar los accesos de dolor incidental, sería el mejor método analgésico. Algunos autores han propuesto un cálculo para establecer la concentración de la infusión basal mínima, que debería ser ligeramente superior (entre 1.6 y 1.8 veces) al producto del aclaramiento del fármaco por la MEAC<sup>174</sup>. Sin embargo pequeños cambios en la concentración en torno a la MEAC determinan importantes variaciones

en la respuesta analgésica, por lo que esta perfusión no puede ser calculada con precisión. Otro argumento a favor de la utilización de una perfusión basal, es la posibilidad de mejorar el descanso nocturno, hecho que aún sigue sin estar comprobado, generando controversia al respecto. El análisis de diversos estudios que han comparado la administración de diversas perfusiones de morfina intravenosa (0,5 mg a 2 mg/h) ha mostrado que la perfusión basal no mejora la analgesia, no modifica el número de bolos solicitados, aumentando la dosis total administrada, así como la incidencia de náuseas, sedación y depresión respiratoria<sup>175</sup>. Sin embargo no existen estudios concluyentes utilizando PCA con otros fármacos y vías de administración. En este sentido durante la administración de PCA espinal (PCEA) podría resultar beneficiosa una perfusión, debido a la mayor latencia en alcanzar el máximo efecto analgésico tras los bolos.

- d) **Dosis máxima.** La mayoría de bombas de PCA permiten limitar la dosis administrada en un intervalo de tiempo (1, 4 o 24 horas). Este parámetro se utiliza como elemento adicional de seguridad para evitar superar la dosis máxima permitida de un determinado analgésico.
- e) **Programa de seguimiento y evaluación:** Incluso con una correcta selección del paciente y una adecuada programación de los parámetros de la bomba de PCA, es posible que los enfermos presenten dolor moderado-severo. Por este motivo ha de existir un programa de seguimiento del paciente postoperatorio con el fin de evaluar la intensidad del dolor, la eficacia de la analgesia, los efectos secundarios y

su tratamiento. Este tipo de seguimiento habitualmente se lleva a cabo en el contexto de las denominadas Unidades de Dolor Agudo (UDA), cuya creación a inicios de los años 80 ha permitido una mejoría considerable en el tratamiento del DAP<sup>176</sup>. El programa se basa en la evaluación periódica del dolor del paciente (cada 2, 4 o 6 horas) por parte de enfermería, la aplicación de protocolos de analgesia y pases de visita diario para evaluar la evolución del dolor y de los efectos secundarios.

#### **1.4.3.2.3 Ventajas y limitaciones**

##### **A. Ventajas**

En la práctica clínica diaria el uso de la PCA ha posibilitado una mejora considerable en el tratamiento del DAP<sup>176</sup>. Sin embargo, la comparación (mediante meta-análisis) de los resultados obtenidos utilizando morfina endovenosa mediante PCA, con la administración de pautas correctas por vía intramuscular o subcutánea, refleja resultados similares. Cuando se utiliza PCA se observa una ligera mejoría en la calidad de la analgesia y una mayor satisfacción del paciente; sin embargo el resto de parámetros evaluados muestran resultados similares en lo que respecta al consumo de morfina, la incidencia de efectos secundarios y la duración de la estancia hospitalaria<sup>177</sup>.

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

- Individualización de las dosis de analgésicos en función de los requerimientos del paciente.

- Atenuación de los “picos y valles” plasmáticos característicos de la administración de analgésicos en bolos.
- Disminución de la ansiedad en el paciente al evitar la sensación de dependencia de la enfermera y al sentirse implicado en el control de su dolor.
- Permite una valoración indirecta del dolor en función del consumo de analgésicos, complementando los sistemas de escalas visuales y verbales<sup>178</sup>.

## **B. Limitaciones**

Las principales limitaciones para el uso de la PCA son la seguridad y el coste económico. Respecto al primero, la principal preocupación se centra en la aparición de depresión respiratoria grave, ya que como se ha mencionado anteriormente, los analgésicos más utilizados mediante PCA son los opioides y en especial la morfina. Su incidencia en las series publicadas oscila (utilizando morfina endovenosa mediante PCA) entre el 0,1 y el 0,5 %<sup>168,179</sup>. Los factores asociados a la aparición de depresión respiratoria son errores al introducir los datos de programación de la bomba y al preparar los fármacos, problemas mecánicos de la bomba de PCA, parámetros de programación inadecuados, mala selección de los pacientes y la administración concomitante de otros fármacos depresores del SNC (hipnóticos, sedantes).

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

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

## 1.5 ANALGESIA POSTOPERATORIA EN CIRUGÍA COLORRECTAL

### 1.5.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal (CCR) constituye un importante problema de salud pública, situándose en segundo lugar en incidencia y mortalidad por cáncer en la mayoría de los países desarrollados<sup>180,181</sup>. Es una de las neoplasias más prevalentes en los países occidentales, siendo en España la tercera más frecuente en hombres por detrás del cáncer de pulmón y de próstata, y segunda más frecuente en mujeres por detrás del cáncer de mama. Sin embargo, si se tienen en cuenta ambos sexos, el cáncer con mayor incidencia es el colorrectal (15%), estimándose según la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) con una incidencia de 32.240 pacientes al año en España, siendo responsable de 14.700 fallecimientos junto con una prevalencia a cinco años de 89.705 casos. Presenta una tendencia temporal ascendente con un incremento medio anual del 2,6% desde 1975 en hombres y del 0,8% en mujeres<sup>182,183</sup>.

Excluyendo a los cánceres de piel, el CCR es el tercer cáncer que se diagnostica con más frecuencia tanto en los hombres como en las mujeres en Estados Unidos. Para el año 2014, los cálculos de la “*Sociedad Americana Contra El Cáncer*” para este cáncer en los Estados Unidos son: 96,830 casos nuevos de cáncer de colon y 40,000 casos nuevos de cáncer de recto. En general, el riesgo de CCR durante la vida es aproximadamente de 1 en 20 (5%). El riesgo es ligeramente menor en las mujeres que en los hombres. El CCR es la tercera causa principal de fallecimientos asociados con el cáncer en los Estados Unidos cuando se consideran a los hombres y a las mujeres por

separado, y la segunda causa principal cuando se combinan ambos sexos. Se espera que cause alrededor de 50,310 muertes durante 2014.

La tasa de mortalidad (el número de muertes por 100,000 personas cada año) a causa de CCR ha estado disminuyendo tanto en hombres como en mujeres por más de 20 años. En el momento actual la mortalidad de los individuos diagnosticados de CCR es cercana al 50%. Este tumor aparece con mayor frecuencia entre la quinta y la séptima décadas de la vida. En un pequeño porcentaje de casos, el diagnóstico se efectúa en edades inferiores a los 40 años, habitualmente en el contexto de formas hereditarias.

Las estimaciones realizadas en nuestro medio por el Servicio Vasco de Salud / Osakidetza reflejan esta realidad. Se estima que el cáncer colorrectal es el segundo más frecuente tanto en hombres como en mujeres, con una incidencia estimada de 180 casos al año de los cuales 1/3 parte se localizarán en recto. La supervivencia global esperada se sitúa en el 57,2% en varones y ligeramente inferior (54,3%) en mujeres.

### **1.5.2 TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL**

El único tratamiento con finalidad curativa en el CCR es la cirugía. El tipo de IQ dependerá de la localización (recto o colon), el grado de invasión local y la existencia o no de metástasis a distancia. En el cáncer de colon, la resección del tumor debe efectuarse con unos adecuados márgenes ( $\geq 5$  cm) y una linfadenectomía amplia (se requieren al menos 12 ganglios para una correcta estadificación nodal). Ante un tumor con invasión de los órganos adyacentes (T4) se requiere una resección en bloque para obtener una resección macroscópica completa (R0).

En los tumores situados en el ciego y colon ascendente es obligado efectuar una colectomía derecha con ileotransversostomía, mientras que en el colon izquierdo deberá efectuarse una sigmoidectomía o colectomía izquierda. En los casos de laparotomía urgente por perforación u obstrucción, la resección puede acompañarse de una colostomía provisional sin restablecimiento de la continuidad digestiva (operación de Hartmann).

En el cáncer de recto, la resección del segmento afectado y la anastomosis termino-terminal (resección anterior baja de recto, siempre la intervención deseable), depende de la distancia que separa el tumor del margen anal, del volumen tumoral y de la experiencia del equipo quirúrgico. Es importante asegurar un correcto margen de resección tanto distal como proximal, aceptándose un margen libre de neoplasia de 2 cm por debajo del tumor primario. Este hecho permite la preservación esfinteriana en la mayoría de casos. A pesar de ello, y aunque la seguridad de la anastomosis ha mejorado notablemente con el uso de la sutura mecánica, en ocasiones debe procederse a la amputación rectal y colostomía definitiva (operación de Miles). La resección oncológica del recto debe incluir la escisión total del mesorrecto (ETM) para una extirpación completa de las posibles vías de diseminación tumoral, obteniendo un margen radical circunferencial no afecto. El lograr este objetivo conduce a una disminución significativa de la recidiva local y una mejora en la supervivencia.

### 1.5.3 CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA EN EN EL CÁNCER COLORRECTAL

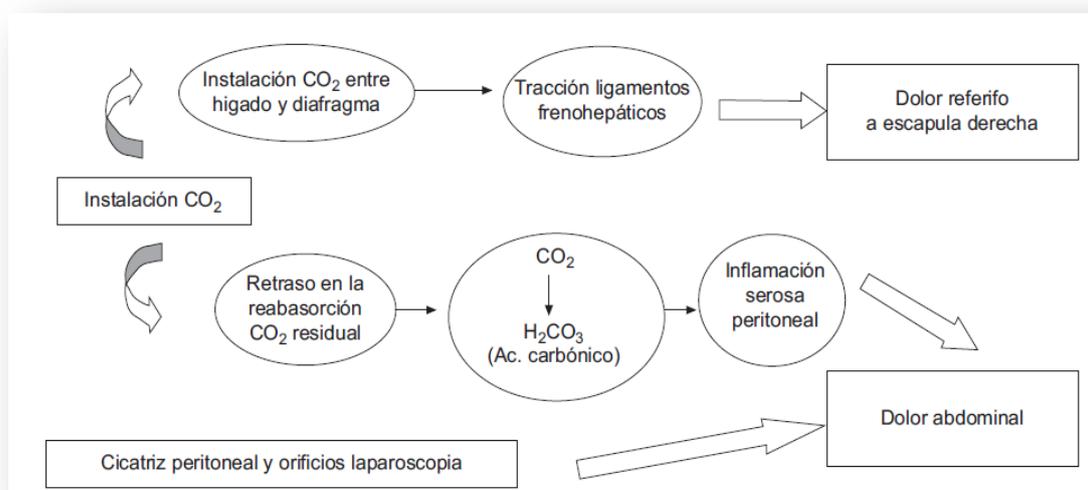
Actualmente la cirugía colorrectal ha experimentado un auge importante con la implantación de la cirugía laparoscópica<sup>184,185,186,187</sup>. Los estudios COST y COLOR<sup>188,189,190</sup> han probado que la cirugía laparoscópica es segura y reproducible como cirugía oncológica en el CCR asociándose a unas tasas de supervivencia e intervalos libres de enfermedad similares a los obtenidos en la cirugía convencional. Este tipo de cirugía mínimamente invasiva se acompaña de menor tasa de complicaciones de la herida quirúrgica, menor morbilidad a medio plazo sobre la pared abdominal y un periodo postoperatorio más corto y satisfactorio para el paciente.

La mayor parte de los estudios hacen mención de la dramática disminución del dolor, el acortamiento de la estancia hospitalaria y la movilización temprana después de la cirugía laparoscópica<sup>191,192</sup>. El uso de técnicas de invasión mínima no ha reducido en forma drástica la clásica respuesta metabólica endocrina, sin embargo sí ha reducido varias formas de respuesta inflamatoria (fase proteínica aguda, leucocitosis, IL-6,...) así como algunas inmunofunciones<sup>193</sup>.

Esta técnica evita las grandes incisiones, las cuales, están asociadas a DAP severo. Así mismo, sabemos que este dolor es responsable del deterioro de la función respiratoria, de eventos cardiovasculares, alteraciones endocrino-metabólicas y problemas psicológicos como angustia, miedo e incluso depresión. Además, la ansiedad que genera retroalimenta esta relación aumentando el dolor<sup>194</sup>.

Tras cirugía laparoscópica el DAP es menos intenso que tras cirugía abierta, pero sigue presentándose sobre todo en el postoperatorio temprano. Este dolor tras la cirugía laparoscópica, en ausencia de grandes incisiones, se debe fundamentalmente a 3 factores (figura 12):

1. La presión de insuflación del gas intraperitoneal que produce dolor de estiramiento muscular y ligamentoso.
2. El CO<sub>2</sub> residual genera ácido carbónico e irrita el peritoneo, lo que se traduce en dolor abdominal y dolor irradiado a hombro.
3. La manipulación visceral directa y las heridas en la pared abdominal y peritoneo<sup>195</sup>.



**Figura 12:** Etiopatogenia del dolor en cirugía laparoscópica. (Modificado de Santeularia MT y cols, 2009<sup>120</sup>)

Una revisión sistemática sobre cirugía laparoscópica colorrectal muestra una disminución en los índices de valoración del DAP del 12,6% y en el consumo de opioides del 30,7%, en comparación con la cirugía laparotómica<sup>196</sup>.

### 1.5.4 ANALGESIA EN LA CIRUGÍA LAPAROTÓMICA

Tradicionalmente, el control del DAP tras cirugía de colon laparotómica (debido a las grandes incisiones que se realizaban a nivel abdominal) se llevaba a cabo principalmente con la infusión de opioides mayores intravenosos (morfina), más la asociación de AINEs. El grado de dolor que se producía durante el postoperatorio inmediato y tras este tipo de IQ (donde frecuentemente eran necesarias grandes incisiones) era altísimo y se acompañaba de un discomfort generalizado, como se evidenciaba en las distintas encuestas que se realizaba a los pacientes. Así, en muchas ocasiones, dada la dificultad para controlar el dolor, se requerían grandes dosis de morfina lo que con frecuencia acarrea la aparición de efectos secundarios (nauseas, vómitos, íleo paralítico, depresión respiratoria,...), que impedían el desarrollo de un normal postoperatorio y alargaban la estancia hospitalaria.

Con el paso de los años, para el control del DAP se introdujo y se ha generalizado la infusión de AL a través de un catéter a nivel epidural más AINEs y/o opioides por vía sistémica. Con esto se evitan los efectos indeseables de las altas dosis de morfina, objetivándose un mejor control postoperatorio y acortando los días de estancia hospitalaria. A pesar de conseguir unos resultados mejores con este tipo de analgesia, es importante tener presente las posibles complicaciones de una técnica invasiva como la analgesia epidural (hematoma o absceso epidural, cefalea postpunción,...), así como las contraindicaciones a la hora de realizarla.

En resumen, para elegir la mejor técnica analgésica tras cirugía laparotómica, es importante tener en cuenta tanto el tipo de IQ como del propio paciente, intentando evitar las complicaciones derivadas de las distintas técnicas analgésicas.

### 1.5.5 ANALGESIA EN LA CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA

Con la introducción de la cirugía laparoscópica, además de los cambios que se produjeron en el propio campo de la cirugía, también se modificó el control del DAP. En la actualidad, la analgesia postoperatoria tras cirugía mayor laparoscópica suele ser de carácter multimodal basada en la utilización de AINES junto a un refuerzo de opiáceos intravenosos si el paciente lo precisa ó AL más opiáceos a nivel epidural.

Un análisis pormenorizado de los diferentes factores que intervienen en la etiopatogenia del DAP tras cirugía laparoscópica nos muestra las diferentes maniobras ó ensayos terapéuticos que se han ido realizando para lograr un mejor control de dicho DAP<sup>120</sup>:

- Estrategia quirúrgica mínimamente invasiva: diseño de incisiones transversas preferibles a longitudinales; menor número posible de incisiones para los trocares de laparoscópica y los más pequeños posibles.
- Infiltración preincisional con AL de las zonas antes referidas.
- Minimización de la manipulación visceral directa.
- Presiones de insuflación CO<sub>2</sub> y de neumoperitoneo constantes y no excesivo para minimizar la tracción de los ligamentos frenohepáticos.
- Inyección de AL intraperitoneal subdiafragmático en la finalización del procedimiento.
- Vaciado completo del neumoperitoneo al finalizar el procedimiento para evitar la conversión del CO<sub>2</sub> en ácido carbónico que actúa como irritante peritoneal.
- Administración de AINES y/o opioides intravenosos para controlar el DAP y disminuir la respuesta inflamatoria.

- Utilización discrecional de catéteres epidurales para facilitar una recuperación funcional más rápida.

A pesar del conocimiento de todas estas herramientas, la analgesia epidural sigue siendo el “gold standard” en la cirugía abdominal, debido a la calidad de la analgesia dinámica y en la disminución de los tiempos de extubación, de ventilación mecánica y de las complicaciones respiratorias<sup>197,198</sup>. No obstante, no ha demostrado grandes ventajas en acelerar la recuperación del paciente<sup>199,200</sup> ni en generar descenso de la morbimortalidad<sup>201</sup> y no está exenta de complicaciones propias<sup>202,203</sup>.

Ante esta situación no resuelta del control óptimo del DAP, se ha desarrollado una nueva modalidad terapéutica: la administración de AL<sup>204</sup> en el área quirúrgica y más recientemente la colocación de un catéter a nivel de la incisión quirúrgica a través del cual se administra el AL de modo un continuo o intermitente. Esta modalidad de analgesia, denominada incisional, se basa en la capacidad de los AL para modular la transducción periférica del dolor. Esta hipótesis se basa en la observación experimental de que los AL disminuyen la excitabilidad neuronal del asta dorsal<sup>205,206</sup>. Además, la infusión repetida o continua de AL a nivel de la incisión quirúrgica disminuiría la actividad de las fibras C aferentes, lo que conduciría a una menor sensibilización central y periférica<sup>207,208</sup>.

El bloqueo de las vías aferentes del peritoneo parietal puede reducir la sensibilización de las neuronas del asta dorsal, creando un efecto analgésico postoperatorio que puede durar más que la duración de la propia infusión (> 48h). Datos recientes en estudios con animales han demostrado que el dolor parietal puede

sensibilizar las neuronas de la médula espinal produciendo dolor visceral a nivel colónico. Por tanto, no se puede excluir que el bloqueo del dolor parietal, pueda contribuir a una modulación del componente visceral del dolor<sup>209</sup>.

A pesar de que a priori parezca que se trate de una nueva técnica analgésica, ésta ya existía desde hacía tiempo, ya que se ha estado utilizando la infiltración en HQ de AL para el control de la analgesia postoperatoria<sup>210</sup>. Siguiendo una cronología de esta técnica, en 1935 Capelle describió por primera vez la infusión de AL de manera continua en la incisión quirúrgica<sup>211</sup>. Más adelante, ya en 1950 los doctores Blades y Ford<sup>212</sup> investigaron esta técnica en cirugía toracotomías, objetivándose una disminución en los requerimientos de opioides. A pesar de ello, esta técnica analgésica no tuvo mucha popularidad durante varias décadas, hasta que finalmente el doctor Samarji en 1972<sup>213</sup>, la describe como nueva usando de la infiltración de AL en incisiones abdominales<sup>204</sup>.

Ha sido a partir de la última década cuando se ha ido desarrollando el control del DAP con la infiltración de AL<sup>210</sup> en la HQ a través de distintas técnicas<sup>120</sup>; que describimos a continuación:

- *Infiltración de pared abdominal*: se trata de la impregnación por toda la pared abdominal periincisional con AL a través de una única dosis, antes del cierre de las respectivas incisiones quirúrgicas. Las técnicas de infiltración de la pared abdominal han entrado a formar parte de la estrategia multimodal del tratamiento del DAP básicamente por su fácil realización. Permiten retrasar la primera toma de analgésicos al disminuir

o incluso evitar el consumo de opioides, lo que permite reducir los efectos secundarios. Se integran, también, en el concepto de rehabilitación postoperatoria precoz al no provocar un íleo paralítico y al permitir la deambulación temprana. Sus limitaciones vienen dadas por la farmacología de los AL, en especial la duración de acción y toxicidad, y por la incapacidad de alcanzar una analgesia completa según la extensión del territorio quirúrgico o complejidad de la intervención. No existen evidencias científicas contrastadas del efecto deletéreo que pudiera producirse sobre el retraso en la cicatrización de la herida.

- *Bloqueos de la pared abdominal*: aunque todos los bloqueos pueden emplearse como técnicas unidas para la anestesia, muchos de ellos se usan para analgesia postoperatoria o para ambas indicaciones. Los bloqueos más utilizados y sus principales indicaciones se especifican en la tabla 13.

<b>Tabla 13: Indicaciones de bloqueos en pared abdominal tras cirugía digestiva</b>	
<b>Bloqueo</b>	<b>Indicaciones</b>
<b>Paraumbilical</b>	Anestesia*: hernias umbilicales Analgesia postoperatoria: hernias umbilicales, laparoscopia digestiva
<b>Vaina de los rectos del abdomen</b>	Analgesia postoperatoria: hernias en la línea alba, laparotomía media o transversa en cirugía digestiva
<b>Ilioinguinal e iliohipogástrico</b>	Anestesia*: hernias inguinales Analgesia postoperatoria: hernias inguinales Dolor crónico tras herniorrafias.

\*Bloqueos utilizados como técnica anestésica única principalmente en la cirugía ambulatoria. (Modificado de Santeularia MT y cols, 2009<sup>120</sup>)

- *Infiltración parietal de la cicatriz*: es una técnica simple que puede realizarse en cualquier laparotomía o en los orificios de inserción de los trócares en la laparoscopia. En la actualidad existe de nuevo un interés por su utilización en el postoperatorio para acelerar la movilización del paciente y el alta hospitalaria. Aunque en general es una técnica que permite un buen control del dolor durante varias horas, existe una gran variabilidad en la eficacia de la analgesia según lo que se desprende de los trabajos publicados<sup>214,215</sup>.
  
- *Infiltración parietal continua con catéter*: la colocación de un catéter en la herida quirúrgica, permite la administración de un AL durante 2 o 3 días, superando la limitación del efecto analgésico que provoca una dosis única<sup>210,216,217</sup>. Al mismo tiempo, posibilita el tratamiento del dolor en régimen ambulatorio en determinadas patologías y en pacientes seleccionados. En 2006 se publicó una revisión sistemática de los ensayos clínicos controlados realizados en diversos tipos de intervención que confirmo la seguridad de dichas técnicas, con una incidencia de complicaciones muy baja<sup>218</sup>.

El AL elegido para estas técnicas analgésicas debe ser de larga duración de acción como la bupivacaína. La ropivacaína y la levobupivacaína tienen un perfil clínico similar a la bupivacaína, pero menor toxicidad, por lo que son de elección cuando se usan dosis elevadas o el riesgo de absorción intravascular es alto<sup>219</sup>.

Tratando de valorar la eficacia de estas nuevas técnicas analgésicas, recientemente se ha publicado una revisión sistemática y un metaanálisis sobre el control del DAP en cirugía abdominal, donde comparaban la técnica hasta ahora considerada “gold standard” (infusión de AL a través de un catéter epidural) frente a la infusión de AL a través de un catéter interfascial<sup>220</sup>. Debido a la heterogeneidad existente entre los distintos trabajos estudiados, no se observaron diferencias significativas entre ambos. Pero a pesar de ello, se vio que la infusión de AL por catéter interfascial conseguía tan buenos resultados (tanto en la calidad analgésica, como en la disminución de efectos adversos provocados por los mismos opioides) como los obtenidos a través de AL por catéter vía epidural. Para poder sacar conclusiones definitivas, sería necesaria la realización de un estudio que comparase ambas técnicas analgésicas en las mismas condiciones quirúrgicas.

A favor de la utilización de la infusión de AL mediante catéter interfascial, como alternativa a la utilización de la infusión de AL vía epidural, aparece la ausencia de los inconvenientes de esta última. Por un lado están las contraindicaciones a la analgesia epidural como son la negativa del paciente, coagulopatía, tratamiento farmacológico mediante antiagregantes plaquetarios del paciente, inestabilidad hemodinámica,... Y por otra parte están las complicaciones que pueden ser derivadas de la propia técnica (hematoma-absceso epidural,...) o del propio efecto del AL sobre el organismo (bloqueo simpático extenso, provocando hipotensión).

Después de una revisión bibliográfica exhaustiva de las distintas técnicas de analgesia mediante infusión local de AL y la ausencia de resultados concluyentes, para nuestro trabajo de investigación hemos elegido la infusión continua de AL a través de

un catéter colocado en la HQ. En general, se trata de catéteres multiperforados que se colocan a nivel de la incisión en la pared abdominal, si bien su colocación difiere entre los autores y escuelas. Puede localizarse a nivel subcutáneo, intraperitoneal o interfascial con administración de AL de manera intermitente o en perfusión continua para analgesia postoperatoria<sup>216,221,222</sup>.

La eficacia de estos catéteres con infusión de AL ha sido evaluado en pocos trabajos hasta la fecha, pero promete ser una técnica que optimice el control de del DAP con mínimos efectos secundarios<sup>223,224,225</sup>. Esta técnica permite la administración de analgesia durante varios días, sin que hasta el momento se hayan notificados signos clínicos de toxicidad por AL<sup>209,218,226</sup>.

Actualmente, se ha comunicado su uso no sistemático en cirugía colorrectal abdominal<sup>209,227</sup>, colecistectomía laparotómica<sup>228</sup>, cesáreas<sup>229</sup>, cirugía ginecológica laparotómica<sup>230</sup>, cirugía plástica, cirugía de mama, cirugía torácica<sup>231,232</sup>, cirugía ortopédica<sup>224,233,234,235</sup> y herniorrafia<sup>236</sup>, obteniendo resultados contradictorios en algunas localizaciones, pero siendo globalmente satisfactorios. Aunque los mejores resultados han sido comunicados en las cesáreas e hysterectomías por incisión de Pfannenstiel<sup>204</sup>.

### 1.5.6 REHABILITACION MULTIMODAL (FAST-TRACK) EN CIRUGÍA LAPAROSCOPICA COLORRECTAL

La cirugía colorrectal oncológica es, sin duda, la herramienta terapéutica más útil en el tratamiento del CCR. Las resecciones de colon o recto por vía abdominal o abdominoperineal combinada han sido consideradas los estándares de tratamiento. Desde la incorporación del abordaje laparoscópico a la práctica quirúrgica, técnicas quirúrgicas cada día más complejas se vienen realizando evitando las grandes incisiones. El menor DAP, una más rápida recuperación acompañada de una menor estancia hospitalaria, amén del beneficio estético son alguna de las ventajas aportadas por este tipo de abordaje, manteniendo en todo momento la eficacia oncológica. Paulatinamente es aceptada en todos los foros quirúrgicos.

Simultáneamente al desarrollo de la cirugía laparoscópica y con intención de minimizar la morbilidad y estancia hospitalaria que acompaña a la cirugía colorrectal realizada por vía convencional o abierta, desde finales de los años 90, comenzó a fraguarse como evidencia científica la introducción de diferentes cambios en el manejo de los pacientes encaminados a lograr la optimización del perioperatorio en cirugía colorrectal programada.

El ayuno preoperatorio, la deshidratación causada por la preparación intensiva de colon, el traumatismo quirúrgico infligido, el uso de drenajes y de la sonda nasogástrica, el uso excesivo de una fluidoterapia excesivamente larga y el DAP mal controlado, e incluso el uso de opioides para su control, fueron factores identificados como causantes de un enlentecimiento de la recuperación del tránsito intestinal y un

edema tisular que retrasaban la movilización y deambulación del paciente con una elevación de la morbilidad postoperatoria y de su estancia hospitalaria.

Diferentes grupos de investigación integraron, sintetizaron y aplicaron esta nueva información tratando de definir una serie de modificaciones en el manejo del paciente en el perioperatorio encaminadas, sin comprometer la salud del paciente, a disminuir los factores responsables del estrés postquirúrgico buscando: acelerar la recuperación del paciente, disminuir las complicaciones postoperatorias (infecciones urinarias, infecciones asociadas a catéteres vasculares, etc), minimizar la estancia hospitalaria y disminuir los costes sanitarios.

Así surgió el término anglosajón “fast-track” (FT) (asimilable a nuestra expresión rehabilitación multimodal) acuñado por Kehlett que hace referencia a una combinación de diferentes técnicas y modos de actuación sobre el paciente en el perioperatorio (antes, durante y después de la intervención quirúrgica) encaminados a disminuir el estrés inducido por la disfunción orgánica, acelerar la recuperación de la parálisis gastrointestinal, minimizar las complicaciones cardiopulmonares y tromboembólicas y la fatiga muscular, logrando una recuperación funcional más rápida y eficaz.

Los avances en la comprensión de la fisiopatología del postoperatorio y en el control exhaustivo del dolor, junto a otras medidas, han facilitado el desarrollo y la implementación de estas técnicas de rehabilitación multimodal en la mayoría de los procedimientos quirúrgicos. Algunos de los métodos utilizados incluyen anestesia epidural o infiltración de AL en HQ, técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas y

unos cuidados postoperatorios agresivos, incluidas la restricción en la fluidoterapia, la mejora del control del dolor y de las náuseas postoperatorias, la nutrición enteral (oral) temprana y la movilización temprana. La combinación de estos procedimientos reduce la respuesta al estrés y la disfunción orgánica posquirúrgicas, y acorta por lo tanto el tiempo necesario para la recuperación completa de los pacientes.

A continuación describimos sus características (Tabla 14):

<b>Tabla 14: Puntos clave de los programas de rehabilitación multimodal</b>	
<b>Momento</b>	<b>Actuación</b>
<b>Antes del ingreso</b>	Asesoramiento del paciente y su cuidador Información verbal y escrita Optimización nutricional y de comorbilidades previas
<b>Día previo a la cirugía</b>	Nutrición (dieta normal, bebidas nutricionales) No preparación mecánica intestinal (sí enema) No premedicación
<b>Día de la intervención</b>	Enema 2 h antes de la cirugía Anestesia epidural o infiltración de anestésico local en herida quirúrgica Fluidoterapia intraoperatoria estandarizada limitada Cirugía mínimamente invasiva con incisiones transversas o curvas Retirada de la sonda nasogástrica al finalizar la intervención Dos bebidas nutricionales el mismo día tras la intervención Paciente sentado 2 h en una silla el mismo día tras la cirugía
<b>Cuidados postoperatorios</b>	Analgesia multimodal mediante AL por vía epidural o infiltración en HQ mas AINEs durante 48 h Suspensión fluidoterapia i.v. a la mañana siguiente de la cirugía Movilización más de 6 h diarias Dieta líquida el día 1, dieta normal el día 2 Retirada sondaje vesical el día 1 si cirugía colónica, el día 3 si cirugía rectal
<b>Alta hospitalaria</b>	Intención de alta el día 3 si resección colónica, el día 5 si resección rectal Provisión de teléfonos de contacto por si surge algún problema Llamada telefónica a las 24-48 h del alta para confirmar la evolución favorable Primera visita en consulta a las 2 semanas de la cirugía

*Programas de rehabilitación multimodal (fast-track) en cirugía laparoscópica colorrectal. (Modificado de Ruiz-Rabelo J y cols, 2006<sup>237</sup>)*

Aunque los cuidados FT confieren beneficios significativos en términos de recuperación del funcionamiento gastrointestinal, hospitalización postoperatoria y morbilidad, puede ser difícil explicar el papel relativo en los cuidados peroperatorios de cada uno de sus fundamentos. Estudios futuros deben clarificar la importancia relativa de los factores individuales en la reducción del íleo paralítico postoperatorio.

La introducción del FT reduce el coste y la estancia de los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos generales. Así, estos programas son del interés de la administración hospitalaria y compañías de seguros, que suelen poner restricciones económicas a los cuidados de los pacientes. No debemos olvidar, sin embargo, que lo primero y el objetivo más importante es proporcionar el mayor estándar de calidad en los cuidados en todos y cada uno de los pacientes.

Los métodos de rehabilitación multimodal pueden representar una solución ideal para la estandarización de los cuidados preoperatorios, postoperatorios e intraoperatorios, y reducir los costes mientras se mejora en los cuidados de los pacientes, que son superiores a los cuidados postoperatorios convencionales<sup>238</sup>. Permiten a los pacientes marcharse de alta antes de una forma significativa, con la consiguiente reducción en las cifras de infección nosocomial, y permiten un uso de las camas hospitalarias más eficiente, con la reducción así de los costes hospitalarios.

En el medio en el que se va a realizar este estudio, Unidad de Cirugía Colorrectal del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital de Galdakao-Usansolo, los pacientes sometidos a cirugía colorrectal laparoscópica están integrados en un protocolo de cuidados perioperatorios que cumplen los criterios

anteriormente definidos como rehabilitación multimodal (*Anexo I*). Dentro de este protocolo, el control del DAP es parte fundamental del mismo. El uso de la analgesia interfascial no ha sido testado en los protocolos publicados y en nuestro caso será una herramienta terapéutica más que, de probar su eficacia, sería incorporada a dicho paquete de medidas de rehabilitación perioperatoria.

Como resumen de esta extensa introducción, podemos afirmar que el DAP sigue siendo, a pesar de las numerosas técnicas analgésicas y el arsenal terapéutico de que disponemos, una situación clínica incorrectamente tratada. Un control inadecuado del mismo tiene un impacto negativo en la morbilidad postoperatoria mientras que un correcto tratamiento acelera la recuperación funcional de los pacientes.

No existen suficientes evidencias científicas que nos orientan hacia la elección de una modalidad analgésica (así como uno o varios fármacos) para cada paciente o tipo de IQ.

Desde la generalización del uso de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas y los programas de rehabilitación multimodal perioperatoria, el óptimo control del DAP mediante nuevas técnicas analgésicas han ganado importancia.

En este contexto hemos elegido un modelo de cirugía laparoscópica colorrectal como técnica quirúrgica homogénea. Sobre él trataremos de arrojar luz sobre el hipotético beneficio de la analgesia mediante infusión continua de AL (levobupivacaína) mediante un catéter interfascial.

Si los resultados son los esperados (valorando eficacia analgésica, calidad de la analgesia, recuperación funcional y estancia hospitalaria), esta técnica podría extrapolarse a otros modelos de intervención quirúrgica.

# **HIPÓTESIS DE ESTUDIO**



## **2. HIPÓTESIS DE ESTUDIO**

### **2.1 HIPÓTESIS PRINCIPAL**

La administración de un anestésico local a nivel interfascial a través de un catéter colocado en la incisión quirúrgica tras cirugía laparoscópica en pacientes con cáncer colorrectal, al reducir el dolor postoperatorio inmediato, mejora la calidad analgésica obtenida con la analgesia intravenosa tradicional, prolongándose este efecto durante las primeras 48 horas.

### **2.2 HIPÓTESIS SECUNDARIAS**

1. La mayor eficacia analgésica se asociará a una menor utilización de opioides, disminuyendo la aparición de efectos secundarios derivados del consumo de los mismos.
2. Se trata de un método seguro con ausencia de complicaciones (evitando con ello la aparición de morbilidad asociada al mismo) y fácilmente reproducible.
3. La eficacia y seguridad del método analgésico se acompañará de una recuperación funcional más rápida del paciente.



# **OBJETIVOS**



### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

Determinar la eficacia en el control del DAP a través de la administración de AL mediante la colocación de un catéter a nivel de la incisión quirúrgica en cirugía colorrectal laparoscópica.

#### **3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Analizar la posible disminución en los requerimientos de opioides, tras la utilización de dicha técnica analgésica, y valorar si ello origina una disminución en la aparición de efectos adversos derivados de esta administración.
2. Comprobar la seguridad tras la utilización de este método analgésico con la existencia o no de complicaciones derivadas de la misma.
3. Analizar la posible disminución en la persistencia de dolor sobre la herida quirúrgica tras la intervención quirúrgica a lo largo de un año de seguimiento.
4. Correlacionar la satisfacción global por parte del paciente con respecto a la técnica analgésica empleada.
5. Analizar la posible mejora en la recuperación funcional del paciente, asociándose con una reducción de la estancia hospitalaria.



**MATERIAL**

**Y**

**MÉTODOS**



## 4. MATERIAL Y METODOS

El trabajo global consta de dos etapas bien diferenciadas: primero se realizó un estudio piloto y después del mismo se llevó a cabo el estudio principal, con el objetivo de obtener una mayor evidencia científica.

A continuación se describe todo el proceso de elaboración y recogida de los datos.

### 4.1 ESTUDIO PILOTO

Primeramente se ha realizado un estudio piloto, prospectivo y randomizado donde todos los pacientes pertenecientes a la muestra fueron sometidos a cirugía de colectomía derecha laparoscópica por neoplasia de colon derecho en el Hospital de Galdakao-Usansolo, durante un año, desde Enero de 2011 hasta Enero de 2012.

El paciente formó parte del estudio, según los criterios de inclusión/exclusión siguientes:

- Criterios de Inclusión.
  - Ser mayor de 18 años
  - Aceptación de participación a través del documento de consentimiento informado
  - Tener estratificación de riesgo anestésico ASA I a IV
  - Realización de cirugía de colectomía derecha laparoscópica por el diagnóstico de cáncer colorrectal.

- Criterios de exclusión.
  - Negativa del paciente a su participación en el estudio
  - Ser alérgico a las amidas o a las Pirazolonas
  - Aquellas cirugías con altas posibilidades de ser reconvertidas a cirugía abierta con laparotomía
  - Tomar de forma crónica fármacos opiáceos mayores
  - Cirugía de urgencias
  - Aquellos pacientes que por su deterioro cognitivo, no sean capaces de formar parte del estudio.

#### 4.1.1 SELECCIÓN DE PACIENTES

Los pacientes fueron reclutados desde el listado del parte quirúrgico que se realizaba con dos semanas de antelación. Una vez que se les explicó el objetivo del estudio y sus implicaciones, se les informó del tipo de estudio, de sus derechos y libre participación en el mismo. Tras la aceptación del consentimiento informado (CI) (*Anexo: 2*) por parte del paciente, se les distribuyó aleatoriamente a uno de los dos grupos de estudio. Tanto el protocolo analgésico (*Anexo: 3*) como el CI, fueron previamente aprobados por el Comité Ético del Hospital (*Anexo: 4*).

Desde la Unidad de Investigación del Hospital de Galdakao-Usansolo, se procedió a generar un listado de números aleatorios de dos grupos, dependiendo de la analgesia multimodal que se le aplique al paciente tras la intervención quirúrgica. Dicha aleatorización se realizó mediante una secuencia generada por ordenador a través del software SAS Sy. Solamente la conocía el investigador principal e informaba al equipo quirúrgico en el antequirófano para indicarles si tenían que colocar el catéter interfascial

o no, de tal manera que el paciente pertenecía a uno de los dos grupos dependiendo de la analgesia postoperatoria que llevaba prescrita.

Las teóricas pérdidas principales se originarían en los pacientes que tuvieran problemas quirúrgicos postoperatorios y precisaran una reintervención quirúrgica ya que el catéter sería retirado en la misma y el dolor no podría ser evaluado de la misma manera al tratarse la nueva intervención quirúrgica de una laparotomía. No creímos que estas pérdidas fuesen mayores del 5%.

#### 4.1.2 PROTOCOLO ANALGÉSICO

Una vez finalizada la intervención quirúrgica, según el grupo al que fue aleatorizado el paciente, se le administró el protocolo analgésico (*Anexo: 3*) correspondiente a su grupo:

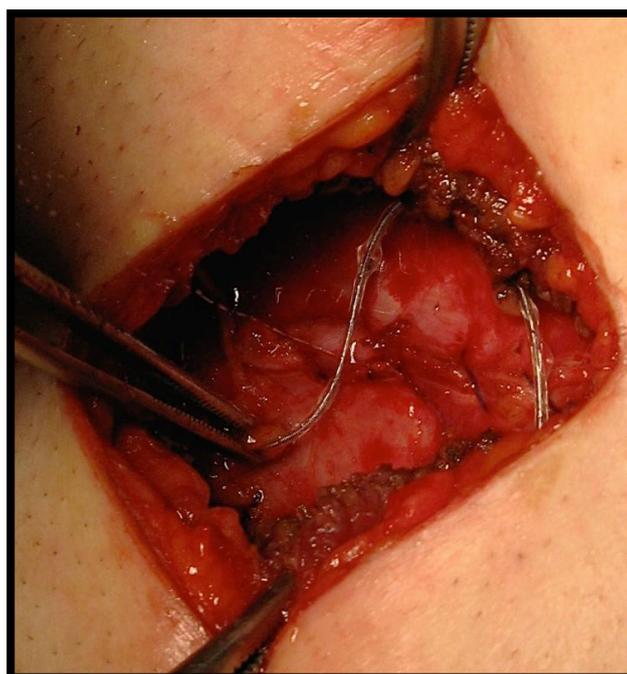
1. **Grupo 1 (G1):** infusión continua de anestésico local a través de un catéter interfascial más analgesia iv con Metamizol y PCA de Cloruro Mórfico (CLM).
2. **Grupo 0 (G0):** analgesia iv con Metamizol, y PCA de CLM.

**G1:** se colocó, por parte del equipo de cirugía durante el cierre quirúrgico, el catéter interfascial *Infiltralong de Pajunk®* 19G x 500 mm polifenestrado (*Foto: 1*) en sus últimos centímetros, a través del cual se administró anestésico local (Levobupivacaína 0.25%).



**Foto 1:** Catéter interfascial *Infiltralong* de Pajunk® 19G x 500 mm

El catéter se colocó inmediatamente antes del cierre de la incisión laparotómica de asistencia-extracción de la pieza quirúrgica, sobre los rectos anteriores del abdomen (*Foto: 2*), después de cerrar con sutura continua la fascia posterior/peritoneo (entre dicha aponeurosis y la aponeurosis anterior de los rectos, paralelo a la incisión cutánea).



**Foto 2:** Colocación del catéter interfascial tras incisión transversa

En todos los casos el catéter fue exteriorizado por contraincisión y la longitud del mismo dependió de la longitud de la herida quirúrgica, comprobándose que todos los orificios de la porción fenestrada del catéter se situaba en el interior de la incisión, así como el correcto funcionamiento del mismo. Y para finalizar, el catéter se fijaba a piel mediante Steri-Strips® (3M) más un apósito (Foto: 3).



**Foto 3:** Fijación a piel con Steri-Strips® (3M)

Una vez que se cerró la aponeurosis de los rectos anteriores y la piel, y previamente a comenzar la infusión de anestésico local, se administró un bolus de anestésico local, que se correspondía en ml con la medida en centímetros de la herida quirúrgica, para el cebado del catéter y analgesia inicial de la herida. Para este fin se midió la longitud de la herida quirúrgica y el posterior ritmo de la infusión de anestésico local dependió de la longitud de la misma, de forma que por cada cm que medía la herida quirúrgica se administró 1 ml de anestésico

local a la hora, siendo el flujo máximo de administración a 10 ml/h y el mínimo de 5 ml/h. La administración del fármaco se realizó mediante una bomba elastomérica de flujo variable que permitía mantener constante el flujo del catéter interfascial a lo largo de 48 horas. De forma conjunta, se pautó analgesia i.v con Metamizol 6 gr en 250 ml de suero fisiológico 0.9% en perfusión continua durante 48 h. Para los rescates analgésicos, el paciente portó bomba PCA de CLM i.v, programada para dispensar bolus de 2 mg a demanda del paciente con un intervalo de cierre de 15 minutos y una dosis máxima permitida de 20 mg en 4 horas y que se inició su uso en el postoperatorio inmediato. No se administraron otros analgésicos diferentes. Se administró Ondansetrón 4 mg cada 8 horas i.v si el paciente presentaba náuseas y/o vómitos. Si con este tratamiento no remitía, tenían pautado 4 mg de Dexametasona de rescate.

**G0:** no portaba catéter interfascial. Se realizó analgesia i.v. con Metamizol 6 gr en 250 ml de suero fisiológico 0.9% en perfusión continua. Al igual que el grupo anterior el paciente portó bomba PCA de CLM i.v, programada de modo similar. Igualmente se administró Ondansetrón y Dexametasona de rescate si el paciente presentó náuseas y/o vómitos pautados de modo similar.

El seguimiento de ambos grupos se realizó durante las primeras 48 horas (a los 30 minutos, 2 horas, 24 horas y 48 horas respectivamente) por parte de la unidad de dolor agudo (UDA) del Hospital de Galdakao-Usansolo. La recogida de datos la realizó uno de los facultativos que componen la UDA y que participaba en el estudio. Se recogieron las siguientes variables descriptivas de las características de la muestra a estudio (*Anexo: 5*):

1. Demográficas:

- Edad
- Sexo
- Índice Masa Corporal (IMC)

2. ASA Clasificación del Estado Físico de la American Society of Anesthesiologists (ASA, I → IV)<sup>239,240,241</sup>.

3. Fármacos analgésicos empleados intraoperatoriamente:

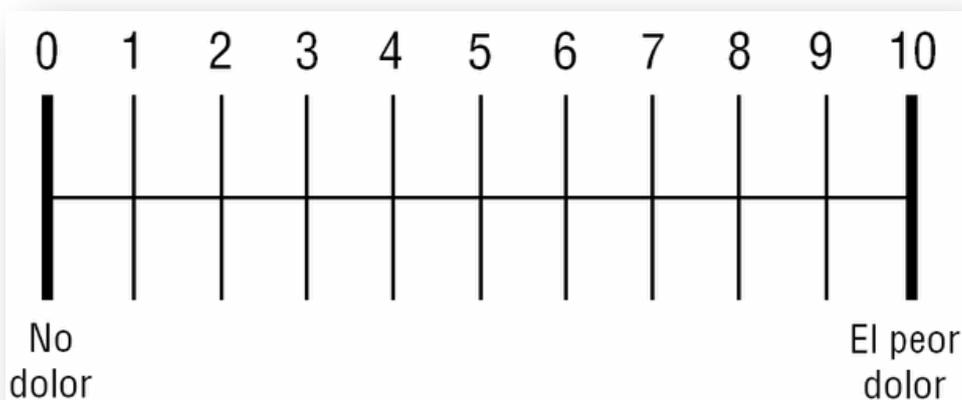
- Remifentanilo
- Fentanilo

4. Incidencias quirúrgicas:

- Sangrado intraoperatorio (expresado en ml.)
- Tipo de incisión de asistencia-extracción (transversa-subcostal)
- Longitud de la incisión (en cm.)
- Técnica de cierre de la aponeurosis anterior de los rectos (puntos sueltos-sutura continua)
- Duración de la cirugía (en minutos)

Tras ello se recogieron unas variables resultado, las cuales se describen a continuación:

1. Se realizó una valoración del dolor postoperatorio, a través de la escala ENV (Escala Numérica Verbal), durante las primeras 48 horas (a los 30 minutos, 2 horas, 24 horas y 48 horas respectivamente) por parte de la UDA del Hospital de Galdakao-Usansolo.



Con dicha escala, se pide al paciente que asigne un valor absoluto a su percepción del dolor, que oscila de 0 (ausencia de dolor) hasta 10 (expresión del máximo dolor).

2. De igual forma, también se registró el consumo de Cloruro Mórfico i.v a través de la bomba de PCA (infusión controlada por el paciente) como analgesia de rescate, a los 30 minutos, 2 horas, 24 horas y 48 horas, tras finalización de la intervención. Se registraron tanto el número de bolus administrados y su equivalencia en mg de cloruro mórfico como el número de bolus demandados.

3. Así mismo, se recogieron los efectos secundarios derivados del uso de fármacos opiáceos, a las 24 y 48 horas de finalizada la intervención quirúrgica, estando el paciente en la planta de hospitalización de Cirugía:
  - Sedación
  - Nauseas / vómitos
  - Prurito
  - Retención aguda de orina: definida como la imposibilidad de diuresis espontánea tras retirada de sonda vesical que obliga a la recolocación de la misma.
  - Ausencia/presencia de ruidos intestinales: diagnosticado a través de la auscultación abdominal mediante fonendoscopio.
  
4. También se recogieron los efectos adversos posibles que puedan aparecer por la colocación del catéter interfascial o por la propia técnica quirúrgica: infección o hematoma en la herida quirúrgica; y los debidos a la posible toxicidad de anestésicos locales (tinnitus, sabor metálico en la boca, obnubilación y shock cardiaco), a las 24 y 48 horas de finalizada la intervención quirúrgica.
  
5. Además, en el momento del alta del paciente, se recogieron la existencia o no, tanto de hematoma como de infección en la herida.

## 4.2 ESTUDIO DEFINITIVO

Tras la realización de este estudio piloto, y observarse la viabilidad de la técnica y la bonanza de los resultados, se decidió ampliar la muestra así como introducir nuevas variables y modificar otras (ver a continuación), entre las que se encuentran la valoración de la posible persistencia del dolor postoperatorio. El objetivo de estas modificaciones fue probar esta técnica analgésica en una mayor variedad de intervenciones quirúrgicas colorrectales con intención de obtener una mayor potencia estadística en los resultados que afianzase la implantación de esta técnica analgésica.

Para ello, se ha realizado un estudio prospectivo, randomizado y ciego simple, donde todos los pacientes pertenecientes a la muestra, fueron sometidos a cirugía colorrectal de forma laparoscópica por neoplasia colorrectal en el Hospital de Galdakao-Usansolo, durante el periodo comprendido desde Octubre de 2011 hasta Febrero de 2013.

### 4.2.1 SELECCIÓN DE PACIENTES

El paciente formó parte del estudio, siguiendo los mismos criterios de inclusión y exclusión que en el estudio piloto, a excepción de las cirugías incluidas, que además de la colectomía derecha, abarcaron la colectomía izquierda, sigmoidectomía y resección anterior baja. Fueron reclutados con dos semanas de antelación, a través del listado del parte quirúrgico. Una vez que se les explicó el objetivo del estudio y sus implicaciones, se les informó del tipo de estudio, de sus derechos y libre participación en el mismo. Tras la aceptación del CI (*Anexo: 6*) por parte del paciente, se les distribuyó aleatoriamente a uno de los dos grupos. Dicha aleatorización se realizó de forma similar a la que se realizó en el estudio piloto.

Para obtener el tamaño muestral, hemos calculado la  $n$  para la hipótesis principal (menos dolor y menos requerimientos de CLM) de una reducción en un 30% de los mgr/día de cloruro mórfico a demanda IV. Un tamaño muestral de 3 en cada grupo tendría el 80% de poder para detectar esta diferencia, asumiendo una desviación estándar común de 1, con un nivel de significación alfa de 0.05. Para la hipótesis de disminución del riesgo de presentar náuseas como efecto secundario del cloruro mórfico al necesitar menos dosis de ésta, se necesitarían 42 pacientes por grupo (84 en total) para detectar diferencias del 30%, asumiendo que la proporción de pacientes que presentan náuseas en el grupo estándar es del 60%. Y por último para la hipótesis de disminución de los días de estancia, un tamaño muestral de 17 en cada grupo, tendría un 80% de poder para detectar diferencias en los días de estancia de un día, asumiendo una desviación estándar de uno.

Las teóricas pérdidas principales se originarían en los pacientes que tuvieran problemas quirúrgicos postoperatorios y precisaran una reintervención quirúrgica ya que el catéter sería retirado en la misma y el dolor no podría ser evaluado de la misma manera al tratarse la nueva intervención quirúrgica de una laparotomía. No creemos que estas pérdidas sean mayores del 5%. Por el contrario, las pérdidas en la fase de evaluación de la posible persistencia del dolor agudo, pueden ser mayores al tratarse de un contacto telefónico tres meses después de la intervención quirúrgica, por lo que estimamos que serán menores a un 10%.

De este modo hemos asumido un porcentaje total de pérdidas de hasta un 15% por lo que, tomando el cálculo del tamaño muestral que precisaba más pacientes<sup>242</sup> será necesario contar con 100 pacientes útiles en total (50 en cada grupo). Teniendo en

cuenta que en el hospital de Galdakao-Usansolo se atienden anualmente a unos 150 pacientes elegibles, y teniendo en cuenta que se realizará un reclutamiento de dos años creemos que está garantizado el reclutamiento de 100 pacientes que cumplan los criterios de selección durante ese periodo de tiempo y a los que se pueda realizar un seguimiento completo. Desde la unidad de investigación del Hospital de Galdakao-Usansolo, se procederá a generar un listado de números aleatorios de dos grupos utilizando una aleatorización generada por ordenador de 50 pacientes en cada grupo, dependiendo de la analgesia multimodal que se le aplique al paciente tras la intervención quirúrgica.

#### 4.2.2 PROTOCOLO ANALGÉSICO

Una vez finalizada la intervención quirúrgica, según el grupo al que fue aleatorizado el paciente, se le administro el protocolo analgésico (*Anexo: 3*) correspondiente dependiendo de si pertenecían al:

- a) **Grupo 1 (G1):** llevaba un catéter interfascial (*Infiltralong de Pajunk®* 19G x 500 mm) con una infusión continua de anestésico local más Metamizol, y PCA de CLM a demanda del paciente.
  
- b) **Grupo 0 (G0):** llevaba Metamizol, y PCA de CLM a demanda del paciente.

Las PCAs de ambos grupos, estaban programadas de similar manera, con los mismos parámetros y dosis que se utilizaron en el estudio piloto.

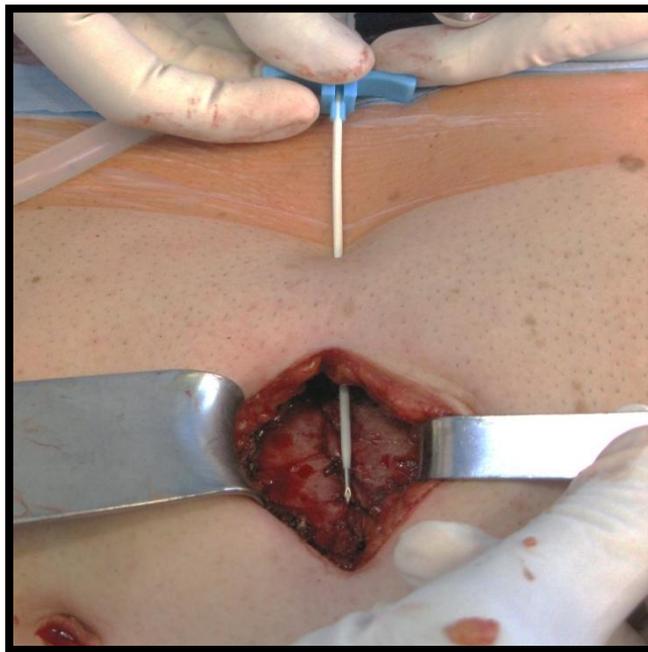
**G1:** se colocó, por parte del equipo de cirugía durante el cierre quirúrgico, el catéter interfascial *Infiltralong de Pajunk®* 19Gx 500 mm polifenestrado en sus últimos cms, a través del cual se administro anestésico local (Levobupivacaína 0.25%).



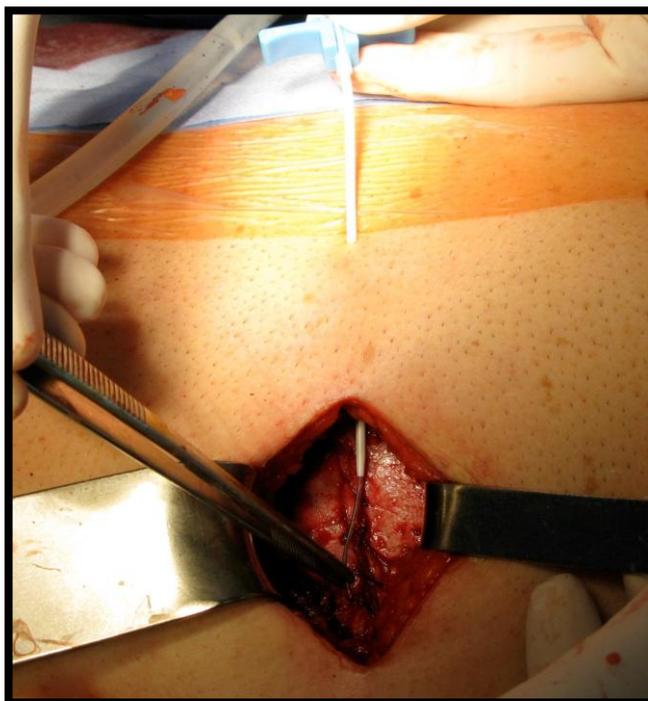
**Foto 1:** Catéter interfascial *Infiltralong de Pajunk®* 19G x 500 mm

El catéter se colocó inmediatamente antes del cierre de la incisión laparotómica de asistencia-extracción y su ubicación dependerá de la incisión practicada:

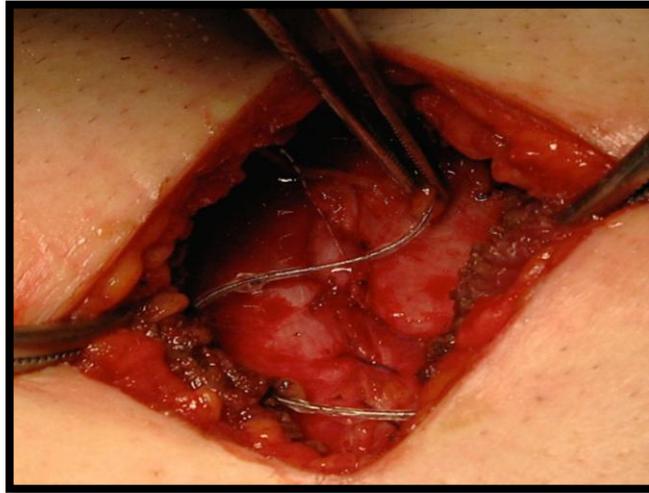
- Cuando la incisión sea del tipo transversa, el catéter se colocara sobre los rectos anteriores del abdomen después de cerrar con sutura continua la fascia posterior/peritoneo (entre dicha aponeurosis y la aponeurosis anterior de los rectos, paralelo a la incisión cutánea) (*Fotos: 2, 4 y 5*).



**Foto 4:** Colocación del catéter interfascial tras incisión transversa (I)

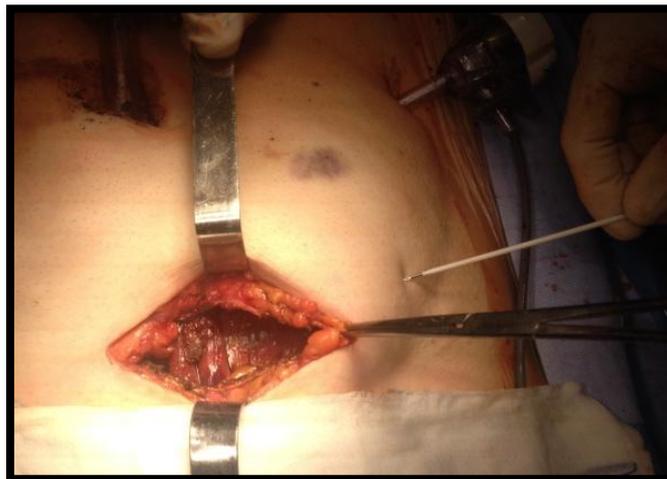


**Foto 5:** Colocación del catéter interfascial tras incisión transversa (II)



**Foto 2:** Colocación del catéter interfascial tras incisión transversa (III)

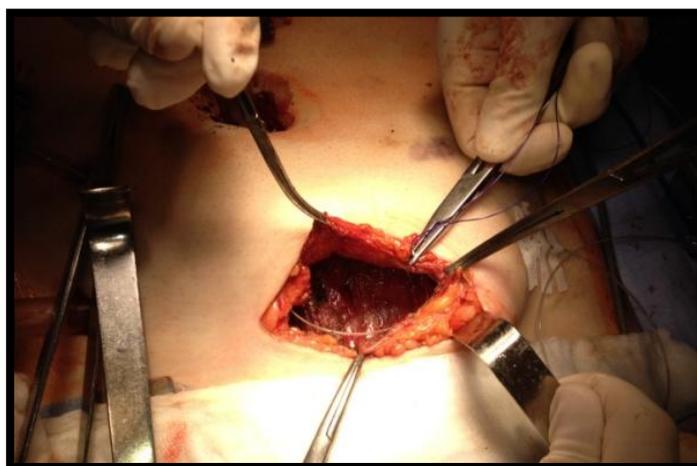
- Cuando la incisión sea del tipo Pfannenstiel, el catéter se colocará paralelo a la incisión cutánea, por debajo de la aponeurosis anterior y por encima de los músculos rectos anteriores, tras haber realizado el cierre con sutura continua del peritoneo y la aproximación de los músculos a la línea media (*Fotos: 6, 7 y 8*).



**Foto 6:** Colocación del catéter interfascial tras incisión Pfannenstiel (I)



**Foto 7:** Colocación del catéter interfascial tras incisión Pfannenstiel (II)



**Foto 8:** Colocación del catéter interfascial tras incisión Pfannenstiel (III)

En todos los casos el catéter fue exteriorizado por contraincisión y la longitud del mismo dependió de la longitud de la herida quirúrgica, comprobándose que todos los orificios de la porción fenestrada del catéter se situaba en el interior de la incisión, así como el correcto funcionamiento del mismo. Y para finalizar, el catéter se fijaba a piel mediante Steri-Strips® (3M) más apósito (*Fotos: 3 y 9*).



**Foto 9:** Fijación a piel con Steri-Strips® (3M) tras incisión Pfannenstiel

Una vez que se cerró la piel y previamente a comenzar la infusión de anestésico local, se administró un bolus igual a la del flujo posterior del mismo y que se correspondía en ml con la medida en centímetros de la herida quirúrgica, para el cebado del catéter y analgesia de la herida. Se midió la longitud de la herida quirúrgica y el ritmo de la infusión de anestésico local dependió de la longitud de la misma, de forma que por cada cm que medía la herida quirúrgica se administró 1 ml de anestésico local (Levobupivacaína 0.25%) a la hora, siendo el flujo máximo de administración a 10 ml/h y el mínimo de 5 ml/h. La administración del fármaco se realizó mediante una bomba elastomérica de flujo variable. El flujo del catéter interfascial se mantendría constante a lo largo de 48 horas. De forma conjunta, se pautó analgesia i.v con Metamizol 6 gr en 250 ml de suero fisiológico 0.9% en perfusión continua durante 48 h. Para los rescates analgésicos, el paciente portó bomba PCA de CLM i.v, programada para dispensar bolus de 2 mg a demanda del paciente con un intervalo de cierre de 15 minutos y una dosis máxima permitida de 20 mg en 4 horas y que se inició su uso en el postoperatorio inmediato. No se administraron otros analgésicos diferentes. Además si el paciente presentaba náuseas y/o vómitos, se administró

Ondansetrón 4 mg cada 8 horas i.v, pero si con este tratamiento no remitía, tenían pautado 4 mg de Dexametasona de rescate.

**G0:** no portaba catéter interfascial. Se realizó analgesia i.v. con Metamizol 6 gr en 250 ml de suero fisiológico 0.9% en perfusión continua. Al igual que el grupo anterior el paciente portó bomba PCA de CLM i.v, programada para dispensar analgesia de rescate a demanda con una pauta de 2 mg de CLM en bolus con un intervalo de cierre de 15 minutos y una dosis máxima de 20 mg en 4 horas y se inicio su uso en el postoperatorio inmediato. De la misma manera se administró Ondansetrón 4 mg cada 8 horas i.v si el paciente presentó náuseas y/o vómitos, pero si con este tratamiento no remitía, tenía pautado 4 mg de Dexametasona de rescate.

El seguimiento de ambos grupos se realizó de forma más amplia al estudio piloto, durante las primeras 48 horas (a los 30min, 2h, 8h, 24h y 48h respectivamente) por parte de la UDA del Hospital de Galdakao-Usansolo. La recogida de datos la realizó uno de los facultativos que componen la UDA y que participaba en el estudio.

Se recogieron las siguientes variables a estudio (*Anexo: 7*), añadiéndose nuevas a las ya existentes del estudio previo:

## 1. PREOPERATORIAS

### a) Demográficas:

- Edad
- Sexo
- Índice Masa Corporal (IMC)

b) Situación basal previo a la cirugía:

- Antecedentes personales (situación cardiológica y respiratoria)
- Constantes habituales (TAS, FC)
- Pruebas complementarias:
  - Analítica: urea, sodio, potasio, hemoglobina, leucocitos.
  - Electrocardiograma

c) ASA Clasificación del Estado Físico de la American Society of Anesthesiologists (ASA, I → IV)<sup>239,240,241</sup>.

## 2. INTRAOPERATORIAS

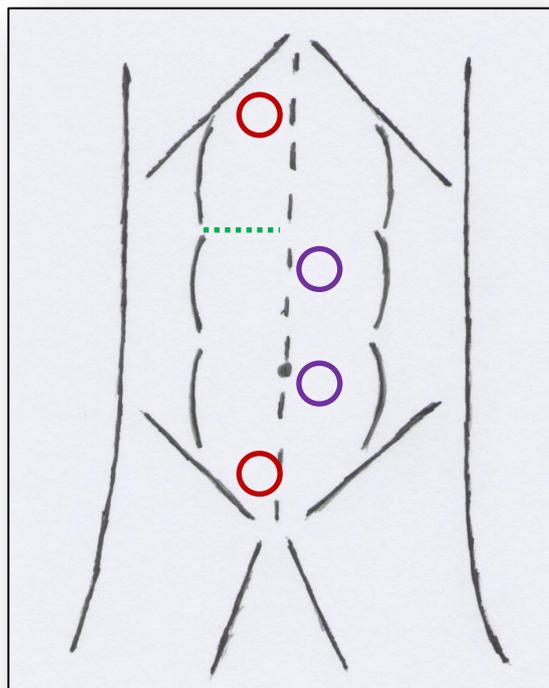
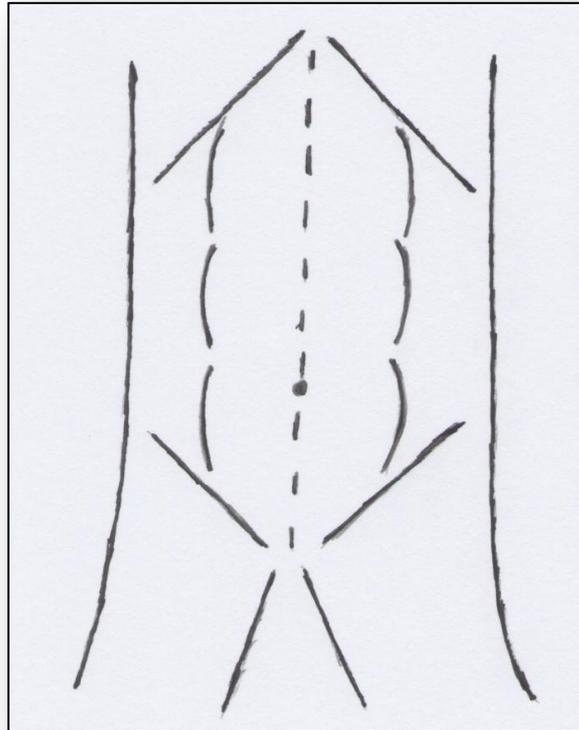
- a) Diagnóstico y estadio tumoral preoperatorio (tumor localizado, adenopatías, metástasis, no tumoración)
- b) Tipo de IQ
- c) Nº de procedimientos (cirugía asociada si existiera)
- d) Duración de la cirugía (en minutos)
- e) Nº y tamaño de los trócares
- f) Hallazgos intraoperatorios: presencia o no de exudado y tipo si lo hubiera
- g) Tipo de incisión de asistencia-extracción (transversa / Pfannenstil)

- h) Longitud de la incisión (en cm.)
- i) Tipo de anastomosis (manual / mecánica)
- j) Técnica de cierre de la aponeurosis anterior de los rectos (puntos sueltos / sutura continua)
- k) Sangrado intraoperatorio (expresado en ml.)
- l) Fármacos analgésicos empleados intraoperatoriamente:
  - Remifentanilo
  - Fentanilo
- m) Estadio tumoral (a posteriori, tras los resultados de la anatomía patológica):

Estadios TNM	Características
Estadio 0	Tis, N0, M0
Estadio I	T1, N0, M0 T2, N0, M0
Estadio IIA Estadio IIB	T3, N0, M0 T4, N0, M0
Estadio IIIA Estadio IIIB Estadio IIIC	T1-2, N1, M0 T3-4, N1, M0 T1-4, N2, M0
Estadio IV	T1-4, N0-2, M1

**Tabla 15: Correlación de los estadios con la clasificación TNM<sup>243</sup>.** T: Tumor localizado: TIS: Carcinoma in Situ, T1: invade hasta la submucosa, T2: invade hasta la muscular propia, T3: invade hasta la subserosa, invade otros órganos o estructuras de manera directa; N: Adenopatías: N0: sin compromiso ganglionar, N1: metástasis en 1 o 3 ganglios regionales, N2: metástasis en 4 o más ganglios regionales; M: Metástasis: M0: sin metástasis a distancia, M1: con metástasis a distancia.

n) Esquema corporal, colocando la localización de los trocares y la incisión:



**Foto 9:** Colocación de trocares (●: 5 mm, ○: 12 mm), incisión transversal (- - - -) →colectomía derecha

ñ) Cálculo del CR-Possum<sup>244,245,246</sup> (expresado en una puntuación en base a una serie de variables fisiológicas y quirúrgicas):

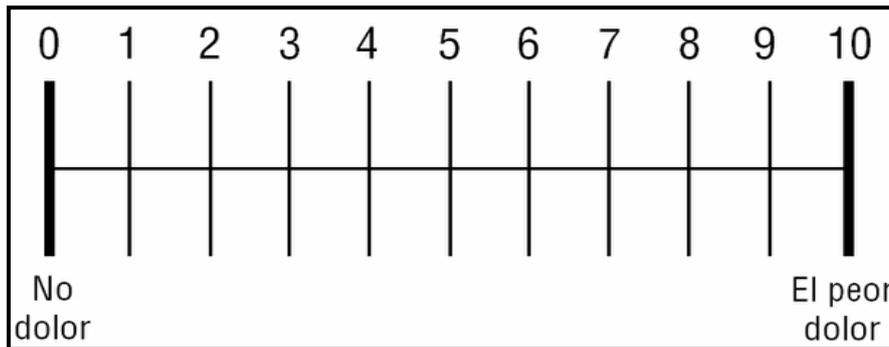
Puntuación	1	2	4	8
<i>Variables fisiológicas</i>				
Edad	< 60	61-70	> 70	-
Sistema cardíaco	No	Fármacos	Edema, cardiopatía	Cardiomegalia
Sistema respiratorio	-	EPOC	EPM	Grave
PAS	110-129	130/170 o 10/9	> 170 o 90-99	< 90
Pulso	50-80	81-100 o 40-49	101-120	> 120 o < 40
Glasgow	15	12-14	9-11	< 9
Urea (mmol/l)	< 7,5	7,5-10	10,1-15	> 15
Sodio	> 136	131-135	126-130	< 126
Potasio	3,5-5	3,1-3,4/5,1-5,3	2,9-3,1/5,4-5,9	< 2,9 o > 5,9
Hemoglobina (g/l)	13-16	11,5-12,9/16,1-17	10-11,4/17,1-18	< 10 o > 18
Leucocitos	4-10.000	10,1-20/3,1-3,9	> 20 o < 3,1	-
ECG	Normal	-	F.A. Contr.	Otro
<i>Variables quirúrgicas</i>				
Grav. quir.	Menor	Moderada	Mayor	Mayor +
N.º interv. quir.	1	2	> 2	-
Transf. (ul)	< 100	101-500	501-1.000	> 1.000
Exudado peritoneal	No	Seroso	Pus local	Peritonitis difusa
Malignidad	No	Tumor localizado	Adenopatías	Metástasis
Tipo de cirugía	Programada	-	Urgente resuc. posible	Urgencia inmediata

**Tabla 16: Sistema CR-Possum.** ECG: electrocardiograma; EPM: enfermedad pulmonar moderada; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Grav. quir.: gravedad de la cirugía; N.º interv. quir.: número de intervenciones quirúrgicas; PAS: presión arterial sistólica; POSSUM: Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity; resuc.: reanimación previa a cirugía; Transf.: transfusión sanguínea. (Modificado de Campillo A y cols, 2006<sup>244</sup>)

### 3. POSTOPERATORIAS

Tras ello se recogerán unas variables resultado, las cuales se describen a continuación:

- a) Se realizó una valoración del dolor postoperatorio, a través de la escala ENV durante las primeras 48 horas (a los 30min, 2h, 8h, 24h y 48h respectivamente) por parte de la UDA del Hospital de Galdakao-Usansolo.



Con dicha escala, se pide al paciente que asigne un valor absoluto a su percepción del dolor, que oscila de 0 (ausencia de dolor) hasta 10 (expresión del máximo dolor).

b) De igual forma, también se registró el consumo de opiáceos como analgesia de rescate a través de la bomba de PCA mediante diferentes variables a los 30 minutos, 2 horas, 8 horas, 24 horas y 48 horas, tras finalización de la intervención quirúrgica:

- Consumo de Cloruro Mórfico i.v, expresado en mg
- Número de bolos de cloruro mórfico administrados
- Número de bolos de cloruro mórfico demandados por parte del paciente.

c) Así mismo, se recogieron los efectos secundarios derivados del uso de fármacos opiáceos, a las 8, 24 y 48 horas tras finalización de la intervención quirúrgica:

- Sedación: según la siguiente escala (1. Inquieto, angustiado. 2. Despierto, tranquilo. 3. Adormilado. 4. Sólo responde a estímulos fuertes. 5. No responde a estímulos fuertes).

- Nauseas / vómitos: recogiendo el número de episodios de los mismos
  - Prurito: en el caso de aparición, se recogía la intensidad del mismo (leve, moderado, severo).
  - Retención aguda de orina: definida como la imposibilidad de diuresis espontánea tras retirada de sonda vesical que obliga a la recolocación de la misma.
  - Ausencia/presencia de ruidos intestinales: diagnosticado a través de la auscultación abdominal mediante fonendoscopio.
- d) También se recogieron los eventos adversos posibles que puedan aparecer por la colocación del catéter interfascial (o por la propia técnica quirúrgica)
- Infección o hematoma en la herida quirúrgica durante la estancia hospitalaria del paciente
  - Posible toxicidad por anestésicos locales a las 8, 24 y 48 horas tras finalización de la intervención quirúrgica (tinnitus, sabor metálico en la boca, obnubilación y shock cardiaco).
  - Retirada ó salida accidental del catéter, dentro de las 48 horas de seguimiento.
- e) Así mismo se anotaron el número de días de estancia del paciente en el hospital.

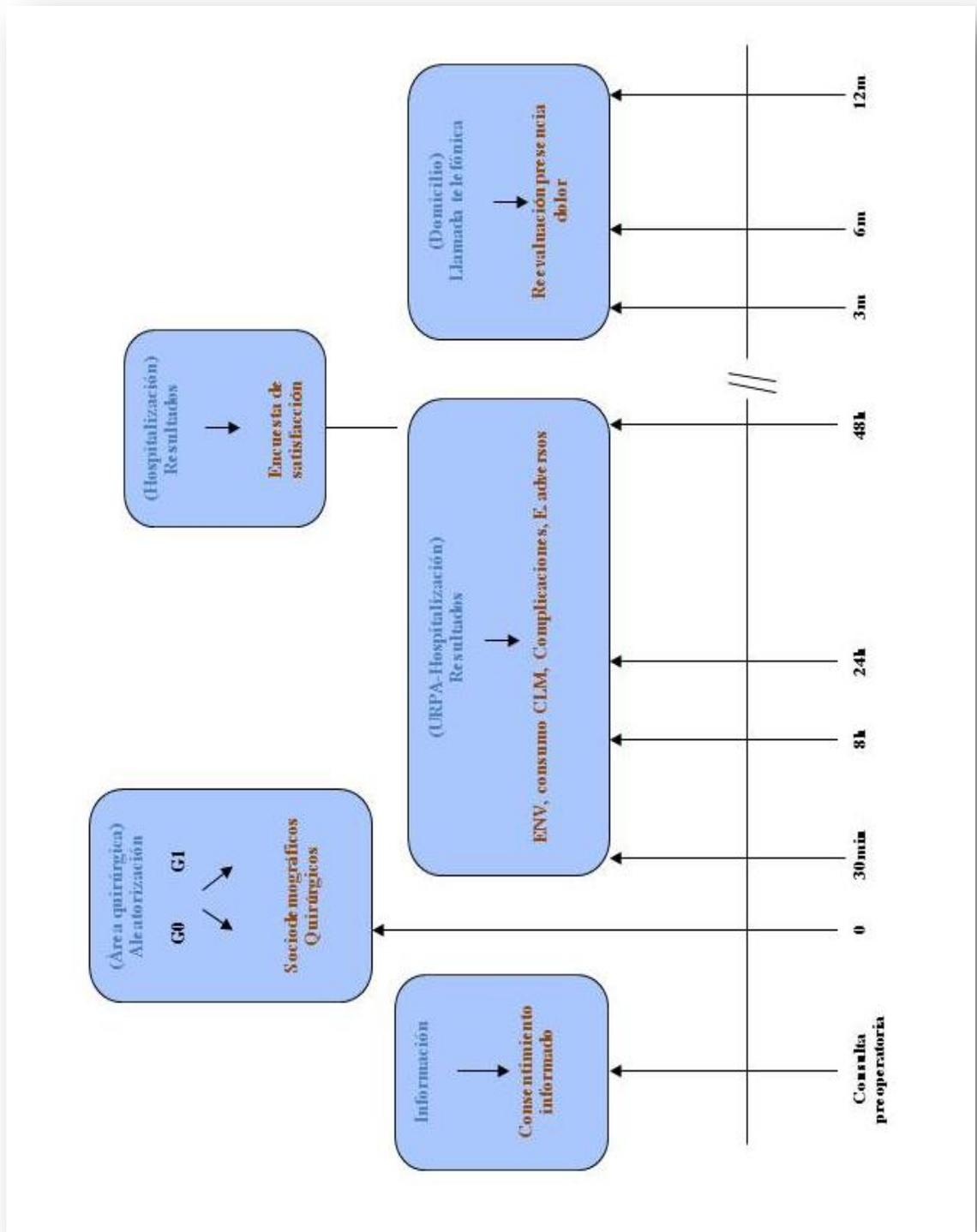
f) Una vez finalizado el seguimiento durante 48 horas por parte de la UDA, a cada paciente se le entregó una encuesta (*Anexo: 8*) donde se evaluaba el grado de satisfacción, mediante tres preguntas:

- Grado de satisfacción global por el tratamiento analgésico recibido
- Calidad del sueño durante el tiempo que ha recibido el tratamiento
- Volvería a utilizar en un futuro el mismo tratamiento analgésico

En las dos primeras preguntas, el paciente tenía la posibilidad de elegir entre cuatro variables: insatisfactorio, regular, satisfactorio, excelente. Por el contrario, en la última pregunta, las respuestas posibles eran sí o no exclusivamente

g) Y por último, para evaluar la posible persistencia del DAP (84), se contactaron con todos los pacientes mediante llamada telefónica (*Anexo: 9*), a los 3 meses para comprobar si sentían algún tipo de dolor sobre la zona quirúrgica, especificando sus características, así como los analgésicos empleados y la periodicidad de los mismos. En el caso de que fuera afirmativa, se les volvía a contactar a los 6 meses y 12 meses respectivamente, recogiendo las mismas variables.

Para una comprensión más sencilla del desarrollo temporal de esta recogida de datos, se sintetiza en el esquema adjunto.



### 4.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En los datos recogidos en la muestra de pacientes participantes en el estudio se realizó inicialmente un análisis descriptivo de la muestra, tanto para toda la muestra como estratificado por grupo de estudio: se hallaron medias y desviaciones estándares para variables continuas, así como frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas.

Las variables resultado del estudio fueron la Escala Numérica Verbal (ENV) y el consumo del cloruro mórfico (CLM). Ambas variables se evaluaron 30 min, 2h, 8h, 24h y 48 h después de la realización de la intervención. También se obtuvo el consumo total del cloruro mórfico. Se hallaron medias y desviaciones estándares de cada medición y grupo de tratamiento en ambas variables. Se contrastaron las diferencias de medias entre ambos grupos por cada tiempo de medición. Para ello, se usó el test no paramétrico de Wilcoxon para muestras independientes.

De forma adicional, se categorizó el ENV en tres grupos distintos (1-3; 4-6; 7-10). Para la comparación de porcentajes de los distintos niveles de ENV entre los dos grupos, se utilizó el test de la Chi-cuadrado.

Asimismo, se analizó y comparó la evolución temporal de ambas variables resultado medidas en ambos grupos de estudio. Se desarrollaron modelos lineales mixtos para tal efecto.

Finalmente, se comparó la presencia de diversas complicaciones surgidas asociadas a la herida quirúrgica, catéter interfascial y al consumo de cloruro mórfico entre ambos grupos. Se usó el test exacto de Fisher para determinar la asociación entre las complicaciones y los grupos de tratamiento.

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante el paquete estadístico SAS System v9.2 y se asumió que hubo significación estadística cuando  $p < 0,05$ .

# **RESULTADOS**



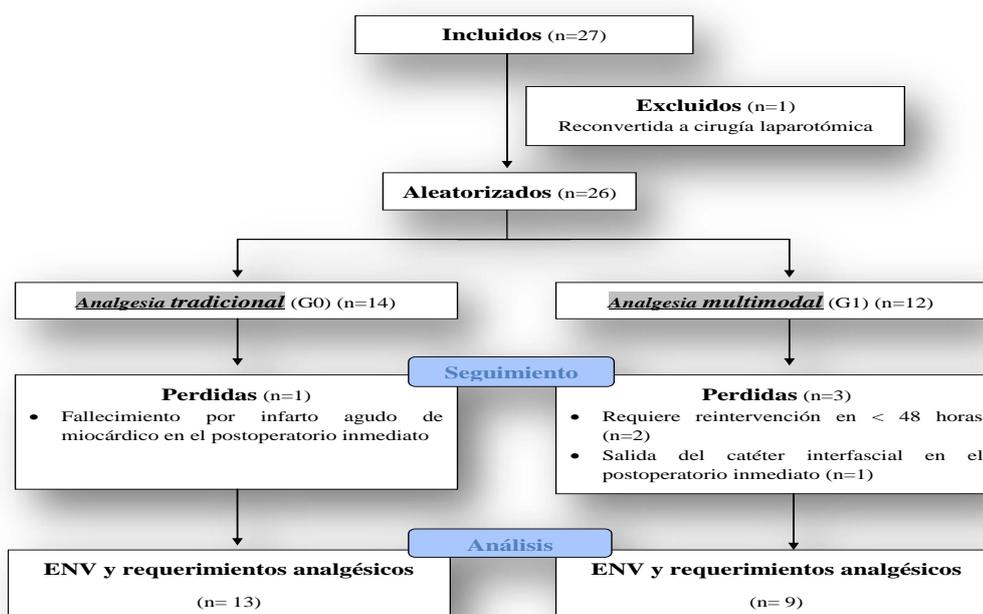
## 5. RESULTADOS

### 5.1 ESTUDIO PILOTO

Para la realización del estudio piloto se contactó con 27 pacientes, la totalidad de los cuales aceptaron formar parte del mismo. De ellos, un paciente fue excluido del estudio ya que la IQ laparoscópica tuvo que ser reconvertida a cirugía abierta por dificultades técnicas, siendo finalmente 26 pacientes los que fueron aleatorizados.

De ellos, cuatro fueron excluidos por diferentes causas: dos pacientes tuvieron que ser reintervenidos en las primeras 48 horas por complicaciones quirúrgicas (dehiscencia anastomótica); otro paciente falleció por infarto agudo miocárdico en el postoperatorio inmediato y en el cuarto se produjo una salida accidental del catéter interfascial en el postoperatorio inmediato.

De los 22 pacientes que completaron el análisis, 13 de ellos correspondían al Grupo sin catéter interfascial(G0) y los restantes 9 al Grupo con catéter interfascial(G1).



Si comparamos las variables sociodemográficas (edad y sexo), índice masa corporal (IMC) y valoración del riesgo preoperatorio (*Tabla 5.1.1*) y las quirúrgicas (tipo de incisión y cierre, sangrado intraoperatorio) (*Tabla 5.1.2*), entre ambos grupos, no se obtienen diferencias significativas.

		G0	G1	Total	p-valor
<b>Hombre</b>		11 (84,6)	6 (66,7)	17 (77,3)	0,60
<b>Mujer</b>		2 (15,4)	3 (32,3)	5 (22,7)	
<b>Edad (años) *</b>		64,38 (9,5)	64,00 (11,9)	64,22 (10,3)	0,90
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>media*</b>	25,53 (2,06)	26,83 (5,7)	26,06 (3,9)	0,09
	<b>&lt; 25</b>	7 (53,9)	3 (33,3)	10 (45,5)	
	<b>25 –29</b>	6 (46,1)	3 (33,3)	9 (40,9)	
	<b>≥ 30</b>	0 (0)	3 (33,3)	3 (13,6)	
<b>ASA</b>	<b>I</b>	1 (7,7)	1 (11,1)	2 (9,0)	0,18
	<b>II</b>	8 (61,5)	2 (22,2)	10 (45,5)	
	<b>III</b>	4 (30,8)	6 (66,7)	10 (45,5)	

**TABLA 5.1.1. Datos sociodemográficos, IMC y riesgo preoperatorio**

G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; IMC: Índice Masa Corporal; ASA: American Society of Anesthesiologists Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje) salvo \* que se muestran como media (DS).

	G0	G1	Total	p-valor
<b>I. transversa</b>	10 (76,9)	9 (100)	19 (86,4)	0,25
<b>I. subcostal</b>	3 (23,1)	0 (0)	3 (13,6)	-
<b>C. puntos sueltos</b>	4 (30,8)	2 (22,2)	6 (27,3)	0,65
<b>C. sutura continua</b>	9 (69,2)	7 (77,8)	16 (72,7)	0,74
<b>Sangrado i.o. (ml) *</b>	230,8 (139,3)	244,4 (113,1)	236,4 (126,5)	0,65

**TABLA 5.1.2. Datos quirúrgicos**

G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; I: Incisión, C: Cierre, i.o.: Intraoperatorio Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje) salvo \* que se muestran como media (DS).

Una vez constatada la homogeneidad de ambos grupos, presentamos los resultados de la eficacia analgésica.

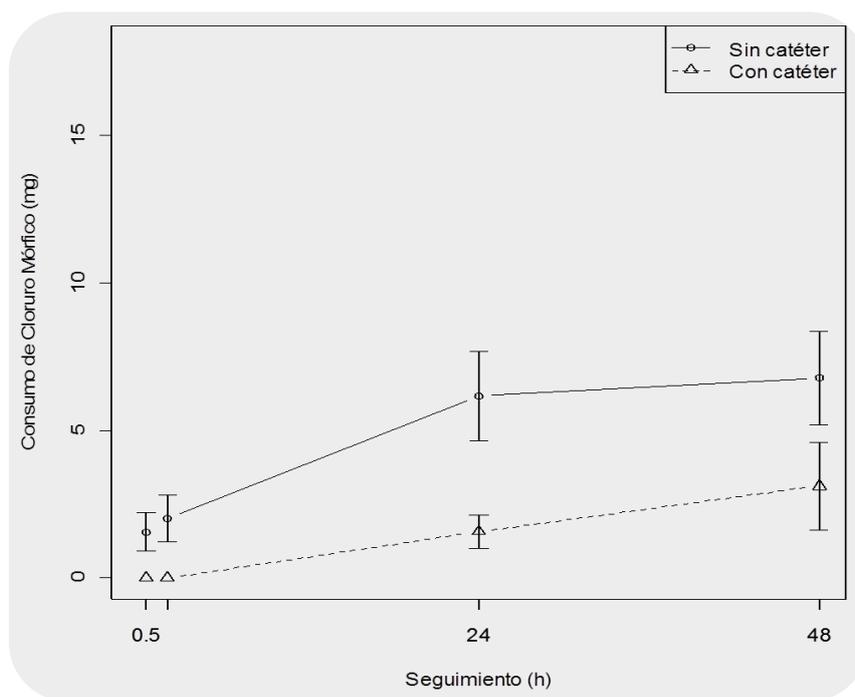
En relación al consumo de CLM expresado en miligramos (mg) durante las primeras 48 horas (*Tabla 5.1.3*) se constató la existencia de un mayor consumo de dicho analgésico en el grupo sin CIF (G0) que alcanzó diferencias significativas. Se observa un consumo medio total al finalizar el estudio de  $19,23 \pm 13,5$  mg de CLM en el grupo G0, frente a los  $6,44 \pm 5,45$  mg de CLM en el G1 ( $p = \text{valor } 0,01$ ). Si analizamos los consumos parciales, nuevamente se observan diferencias significativas en los diferentes puntos de control efectuados: a los 30 minutos ( $1,53$  vs  $0$ ,  $p = 0,04$ ), a las 2 horas ( $2$  vs  $0$ ,  $p = 0,01$ ), a las 24 horas ( $6,15$  vs  $1,55$ ,  $p = 0,03$ ) y a las 48 horas ( $6,76$  vs  $3,11$ ,  $p=0,05$ ).

	G0	G1	p-valor
<b>30 min</b>	1,53 (2,3)	0	0,04
<b>2 h</b>	2,00 (2,8)	0	0,01
<b>24 h</b>	6,15 (5,6)	1,55 (1,7)	0,03
<b>48 h</b>	6,76 (5,7)	3,11 (4,5)	0,05
<b>Total</b>	19,23 (13,5)	6,44 (5,4)	0,01

**TABLA 5.1.3. Consumo CLM**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial; CLM: Cloruro Mórfico. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje) salvo \* que se muestran como media (DS).*

Tal como se observa en la gráfica adjunta (*Gráfico 5.1.3.1*), en la que se muestra la evolución del consumo de CLM a lo largo del tiempo de seguimiento, el grupo sin CIF (G0) presenta consumos más elevados durante todo el tiempo analizado, con un ascenso más prolongado durante las primeras 24 horas y más intenso durante las dos primeras.



**GRÁFICO 5.1.3.1: Evolución del consumo de CLM a lo largo del tiempo**

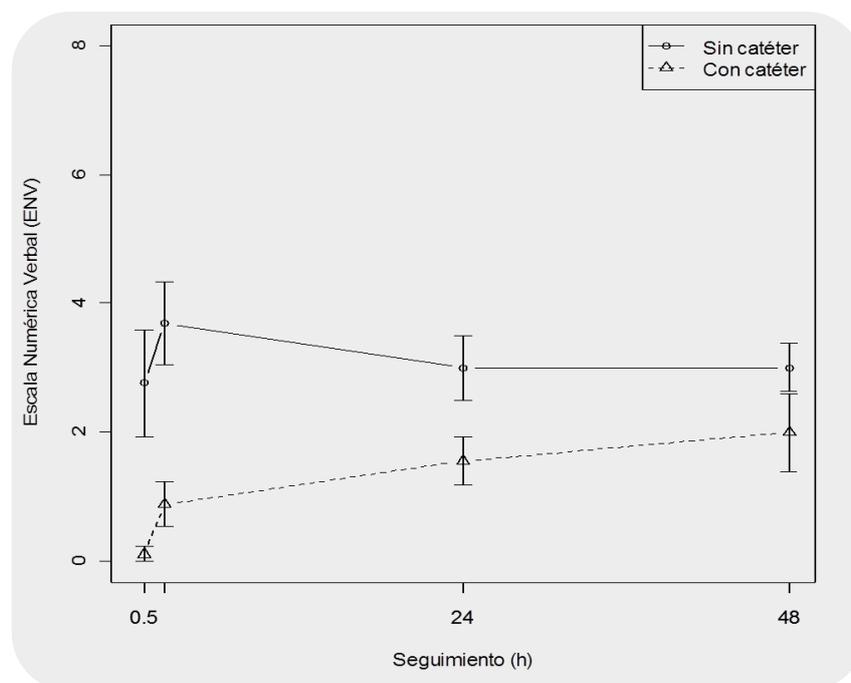
Cuando valoramos el nivel de analgesia logrado, utilizando la ENV, se pudo observar que globalmente se obtiene una mejor puntuación en la calidad analgésica en el grupo G1 respecto al G0 en todos los momentos del estudio. Sin embargo, el análisis estadístico de esos datos sólo mostró diferencias significativas durante los diferentes momentos dentro de las primeras 24 horas a las 2 horas como a las 24 horas respectivamente (*Tabla 5.1.4*).

Si estratificamos el nivel de dolor en dolor leve ( $ENV \leq 3$ ), moderado ( $ENV 4-6$ ) e intenso ( $ENV \geq 7$ ), también observamos diferencias significativas a los 30 minutos, dos horas y 24 horas postoperatorias. De un modo más visual, en la gráfica adjunta (*Gráfico 5.1.4.1*), se observa cómo, aunque las cifras de ENV en el grupo G1 siempre son mayores que en el grupo G0, la diferencia entre ambos grupos va aminorando transcurridas más de 24 horas de seguimiento.

Tiempo	ENV	G0	G1	p-valor
30 minutos	≤ 3	7 (53,9)	9 (100)	0,05
	4-6	4 (30,8)	0 (0)	
	≥ 7	2 (18,5)	0 (0)	
	media	<b>2,76 (2,9)</b>	<b>0,11 (0,3)</b>	
2 horas	≤ 3	6 (46,1)	9 (100)	0,02
	4-6	5 (38,4)	0 (0)	
	≥ 7	2 (25,5)	0 (0)	
	media	<b>3,69 (2,3)</b>	<b>0,88 (1,0)</b>	
24 horas	≤ 3	8 (61,5)	9 (100)	0,03
	4-6	5 (38,5)	0 (0)	
	≥ 7	0 (0)	0 (0)	
	media	<b>3,00 (1,8)</b>	<b>1,55 (1,1)</b>	
48 horas	≤ 3	10 (76,9)	8 (88,9)	0,61
	4-6	3 (23,1)	1 (11,1)	
	≥ 7	0 (0)	0 (0)	
	media	<b>3,00 (1,3)</b>	<b>2,00 (1,8)</b>	

**TABLA 5.1.4. Calidad analgésica (ENV)**

G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial; ENV: Escala Numérica Verbal. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje) salvo \* que se muestran como media (DS).



**GRÁFICO 5.1.4.1. Evolución de la ENV a lo largo del tiempo**

En lo referente a las posibles complicaciones derivadas de las diferentes intervenciones terapéuticas realizadas, no se objetivó ningún caso por toxicidad derivado del anestésico local, observándose un único caso de infección en herida quirúrgica en cada uno de los dos grupos (sin mostrar diferencias estadísticamente significativas).

Tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a los posibles efectos secundarios (nauseas, vómitos, ausencia de peristaltismo) asociados al consumo de CLM entre ambos grupos. (Tabla 5.1.5)

		G0	G1	Total	p-valor
<i>Asociados a la HQ y CIF</i>	<b>Toxicidad AL</b>	0	0	0	-
	<b>Hematoma HQ</b>	0	0	0	-
	<b>Infección HQ</b>	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	0,78
<i>Asociados al consumo de CLM</i>	<b>Nauseas</b>	2 (50.0)	1 (100.0)	3 (60.0)	0,77
	<b>Vómitos</b>	1 (25.0)	0 (0)	1 (20.0)	0,39
	<b>No peristaltismo</b>	1 (25.0)	0 (0)	1 (20.0)	0,39

**TABLA 5.1.5. Complicaciones asociadas a los diferentes tratamientos**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CLM: Cloruro Mórfico; AL: Anestésico Local; HQ: Herida Quirúrgica; CIF: catéter interfascial. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje).*

## 5.2 ESTUDIO DEFINITIVO

### 5.2.1 PERDIDAS EN EL ESTUDIO

Se contactó con 103 pacientes, la totalidad de los cuales aceptaron formar parte del estudio y, por tanto, fueron aleatorizados: 52 al grupo G0 (sin CIF) y 51 al grupo G1 (con CIF). De la totalidad de los mismos, 11 pacientes se consideraron pérdidas que fueron provocadas por diversas causas a lo largo del periodo de estudio. Tal como se describe en la *tabla 5.2.1.1*, dentro de las pérdidas tres se produjeron en el grupo G0 y 8 en el grupo con catéter interfascial (G1).

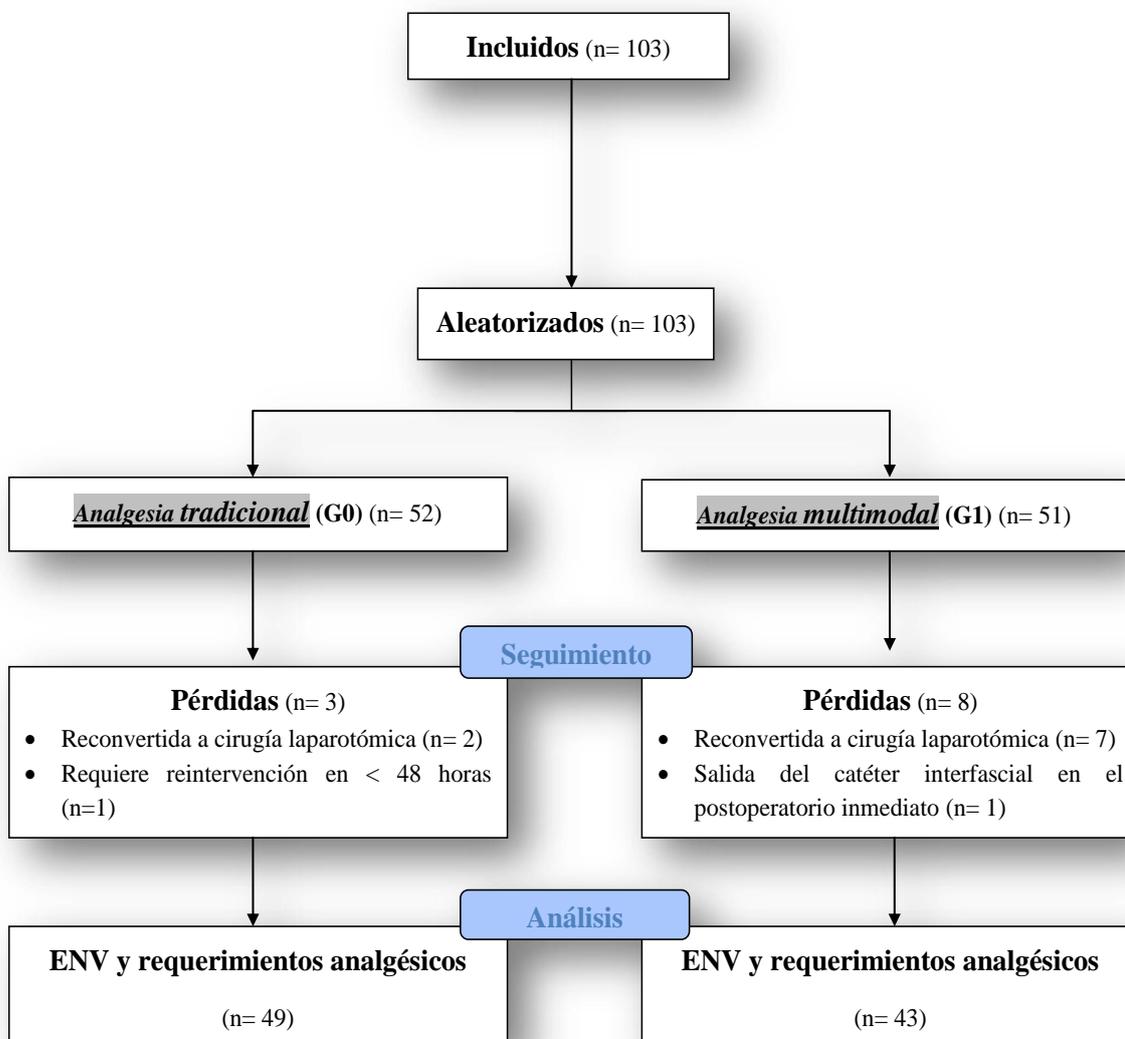
	G0	G1	Total
<b>Reconversión a cirugía laparotómica</b>	2 (66,7)	7 (87,5)	9 (81,8)
<b>Reintervención &lt; 48 h</b>	1 (33,3)	0 (0)	1 (9,1)
<b>Salida de catéter interfascial</b>	0 (0)	1 (12,5)	1 (9,1)

**TABLA 5.2.1.1. Causas de las pérdidas.**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial; p.o: postoperatorio. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje).*

Es destacable que la mayoría de dichas pérdidas, un total de 9, se produjo por la necesidad de reconversión de la cirugía laparoscópica a cirugía laparotómica, por diversas dificultades técnicas presentes en la cirugía (presentar múltiples adherencias por cirugías previas, sangrado intraoperatorio,...) o por necesidad de emplear una incisión vertical de asistencia / extracción en línea media (*Tabla 5.2.1.1*). Las otras dos pérdidas se produjeron, una de ellas por precisar una reintervención precoz del paciente por dehiscencia de sutura y la otra por salida accidental del catéter interfascial en el postoperatorio inmediato al despertar el paciente.

En el diagrama CONSORTE adjunto se resume lo hasta ahora expuesto:



## 5.2.2 PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

De los 92 pacientes que finalmente formaron parte del estudio, 49 de ellos correspondían al grupo G0 y los restantes 43 al G1. A continuación describiremos las características de los mismos, tratando de mostrar la ausencia de diferencias entre ambos grupos.

### 5.2.2.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMÉTRICAS

Como se puede apreciar en la *Tabla: 5.2.2.1.1*, no existen diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de las variables sociodemográficas analizadas. Haciendo de los datos un análisis pormenorizado, se puede observar que por sexos los hombres fueron el género mayoritario representando prácticamente 2/3 partes del total. La edad media global de ambos grupos de 65,12 años, con un rango de edad desde los 35 años del más joven hasta los 87 años del más mayor. Tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto al peso, altura e IMC. El cálculo del IMC muestra que los pacientes del estudio tenían un valor medio de 26,10 kg/m<sup>2</sup>. La estratificación de este índice ha mostrado un predominio de los pacientes con sobrepeso (IMC 25-30) en el 49% de los pacientes y una incidencia de obesidad (IMC > 30) del 15%.

		<b>G0</b>	<b>G1</b>	<b>Total</b>	<b>p-valor</b>
<b>Hombre</b>		31(63,3)	28 (65,1)	59 (64,1)	0,85
<b>Mujer</b>		18 (36,7)	15 (34,9)	33 (35,9)	
<b>Edad (años) *</b>		64,69 (11,3)	65,60 (11,2)	65,12 (11,2)	0,72
<b>Peso (kg) *</b>		71,73 (10,3)	71,35 (14,7)	71,55 (12,5)	0,91
<b>Altura (m) *</b>		1,66 (0,07)	1,64 (0,1)	1,65 (0,07)	0,24
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>media*</b>	26,08 (3,2)	26,21 (4,1)	26,10 (3,6)	0,56
	<b>&lt; 25</b>	19 (38,8)	14 (32,6)	33 (35,9)	0,35
	<b>25 – 29</b>	25 (51,0)	20 (46,5)	45 (48,9)	
	<b>≥ 30</b>	5 (10,2)	9 (20,9)	14 (15,2)	

**Tabla 5.2.2.1.1 Datos sociodemográficos e IMC**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial; IMC: Índice Masa Corporal. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje) salvo \* que se muestran como media (DS).*

### 5.2.2.2 SITUACIÓN BASAL PREOPERATORIA

A continuación describimos la situación cardiológica, respiratoria y clasificación ASA como reflejo de la situación basal preoperatoria de los pacientes. En ninguna de estas variables se observaron diferencias significativas entre los dos grupos objeto de estudio (*Tabla 5.2.2.2.1*).

Desde el punto de vista cardiológico la mayoría de los pacientes presentaban una situación favorable, presentando como máximo una insuficiencia cardiaca leve. La valoración electrocardiográfica reflejó alteraciones en uno de cada 5 pacientes aprox. aunque con escasa trascendencia funcional. En cuanto a la medición de la tensión arterial los valores medios obtenidos en ambos grupos se acercan a la hipertensión (G0  $137.8 \pm 18$ ; G1  $133.3 \pm 21$  mmHg) sin alcanzarla.

Desde el punto de vista respiratorio, la situación basal mayoritaria era basal y únicamente dos pacientes en cada grupo presentaban trastornos respiratorios más severos (EPOC moderado).

Finalmente, la valoración del riesgo preoperatorio según la clasificación ASA muestra una mayoría de pacientes etiquetado como ASA II (G0 65.3%; G1 60.5%) y III (G0 28.6%; G1 27.9%), nuevamente sin diferencias entre ambos grupos.

		G0	G1	Total	p-valor	
<b>Situación Cardiológica</b>	<b>Normal/IC leve</b>	49 (100)	41 (95,3)	90 (97,8)	0,22	
	<b>IC moderada</b>	0 (0)	2 (4,7)	2 (2,2)		
	<b>IC severa</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
	<b>Alteración ECG</b>	<b>Si</b>	10 (20,4)	9 (20,9)	19 (20,6)	0,95
		<b>No</b>	39 (79,6)	34 (79,1)	73 (79,7)	
		<b>TAS (100-140) *</b>	137,8 (18,1)	133,3 (20,7)	135,7 (19,4)	0,12
	<b>FC (50-100) *</b>	73,9 (13,5)	71,2 (13,9)	72,6 (13,7)	0,30	
<b>Situación Respiratoria</b>	<b>Normal</b>	43 (87,8)	33 (76,7)	76 (82,6)	0,31	
	<b>EPOC leve</b>	4 (8,1)	8 (18,6)	12 (13,0)		
	<b>EPOC moderada</b>	2 (4,1)	2 (4,7)	4 (4,4)		
<b>ASA</b>	<b>I</b>	3 (6,1)	3 (7,0)	6 (6,5)	0,64	
	<b>II</b>	32 (65,3)	26 (60,5)	58 (63,0)		
	<b>III</b>	14 (28,6)	12 (27,9)	26 (28,3)		
	<b>IV</b>	0 (0)	2 (4,6)	2 (2,2)		

**Tabla 5.2.2.2.1. Situación basal previa a la cirugía (1)**

G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial; IC: Insuficiencia Cardíaca ECG: Electrocardiograma; TAS: Tensión Arterial Sistólica (expresado en mmHg) FC: Frecuencia Cardíaca (expresado en lpm: latidos por minuto); ASA: American Society of Anesthesiologists, EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Entre paréntesis se muestran los valores normales. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje) salvo \* que se muestran como media (DS).

Asimismo, se realizó preoperatoriamente una valoración neurológica preoperatoria de los pacientes (escala de Glasgow) y se obtuvieron parámetros bioquímicos desde una analítica sanguínea, sin objetivarse diferencias significativas entre los pacientes de los dos grupos de estudio (*Tabla 5.2.2.2.2*)

	G0	G1	Total	p-valor
<b>Glasgow (puntos) (15)</b>	14,98 (0,1)	15,00 (0,0)	14,99 (0,1)	0,36
<b>Urea (mg/dl) (10-50)</b>	38,53 (25,2)	36,12 (13,8)	37,40 (20,6)	0,82
<b>Sodio (mEq/l) (135-145)</b>	141,14 (2,6)	141,21 (2,9)	141,17 (2,7)	0,62
<b>Potasio (mEq/l) (3,6-5,2)</b>	4,47 (0,5)	4,45 (0,5)	4,46 (0,5)	0,82
<b>Hb (g/dl) (14,1-18)</b>	12,91 (1,9)	13,21 (1,7)	13,05 (1,8)	0,46
<b>Leuc. (miles/mm<sup>3</sup>) (4,5-11)</b>	6,76 (2,2)	6,63 (2,9)	6,69 (2,6)	0,31

**Tabla 5.2.2.2.2. Situación basal previa a la cirugía (2)**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial; Hb: hemoglobina. Entre paréntesis se muestran los valores normales. Los resultados se muestran en media (DS).*

Realizado un estudio detallado de los datos analíticos, se puede observar que los valores obtenidos en los mismos se encuentran dentro del rango de normalidad delimitado por los valores de referencia, salvo la hemoglobina, donde se aprecian unos valores medios levemente inferiores a la normalidad en ambos grupos (G0  $12.9 \pm 2$ ; G1  $13.2 \pm 1.7$  g/dl) reflejo de la presencia de anemia en algunos pacientes.

También preoperatoriamente, se valoró la situación oncológica del paciente basada en las exploraciones complementarias realizadas, dividida en cuatro categorías (*Tabla 5.2.2.2.3*). No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos objeto de estudio.

	G0	G1	Total	p-valor
<b>Tumor Localizado (T)</b>	30 (61,2)	26 (60,5)	56 (60,9)	0,90
<b>Adenopatías (N)</b>	11 (22,4)	12 (27,9)	23 (25,0)	
<b>Metástasis (M)</b>	4 (8,2)	2 (4,6)	6 (6,5)	
<b>Tumoración no visible</b>	4 (8,2)	3 (7,0)	7 (7,6)	

**Tabla 5.2.2.2.3. Variables neoplasias**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial; T: Tumor localizado, N: Adenopatías, M: Metástasis. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje).*

Una vez obtenidos estos parámetros se calculó el índice CR-POSSUM como predictor de mortalidad preoperatoria (Tabla 5.2.2.2.4.). En ambos grupos de estudio dicho índice se situó en torno a 2 puntos (2.04 vs 2.09,  $p=0.68$ ) lo que supone una tasa de mortalidad muy baja en torno al 2%, sin diferencias significativas entre los grupos.

	G0	G1	Total	p-valor
<b>CR-POSSUM (puntos)</b>	2,04 (2,1)	2,09 (2,6)	2,06 (2,3)	0,68

**Tabla 5.2.2.2.4. Índice CR-POSSUM**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial; Hb: hemoglobina. Entre paréntesis se muestran los valores normales. Los resultados se muestran en media (DS).*

Como hemos podido observar, la descripción de los pacientes que integran la muestra objeto de estudio nos muestra la existencia de dos grupos de pacientes totalmente homogéneos, que nos posibilitarán un análisis de resultados sin sesgos de selección.

### 5.2.2.3. VARIABLES QUIRÚRGICAS

Seguidamente se señalan los tipos de intervenciones quirúrgicas practicadas en los dos grupos de estudio así como una serie de variables intraoperatorias (anestésicas y quirúrgicas) que podrían tener cierta influencia en el nivel de dolor postoperatorio.

Como se observa en la *Tabla 5.2.2.3.1* las intervenciones quirúrgicas realizadas sobre el colon izquierdo y el sigma son mayoritarias (G0 75.6%; G1 72.1%) aunque también se realizaron colectomías derechas y resecciones de recto. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.

	G0	G1	Total	p-valor
<b>Colectomía derecha</b>	8 (16,2)	5 (11,6)	13 (14,1)	0,90
<b>Colectomía izquierda</b>	24 (49,0)	16 (37,2)	40 (43,5)	
<b>Sigmoidectomía</b>	13 (26,6)	15 (34,9)	28 (30,4)	
<b>Resección Anterior Recto</b>	4 (8,2)	7 (16,3)	11 (12,0)	

**Tabla 5.2.2.3.1. Tipos de intervenciones quirúrgicas realizadas**

G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje)

En la *Tabla: 5.2.2.3.2* aparecen reflejados el número de trócares usados, el tipo de anastomosis digestiva realizada, el tipo y longitud de la incisión de asistencia / extracción, así como la técnica de cierre de la pared abdominal.

En la mayoría de los pacientes se emplearon 4 trócares, utilizándose mayoritariamente una incisión de asistencia transversa, de una longitud media entre 8 y 9 cm que se cerró mediante sutura continúa tras realizar una anastomosis digestiva

mayoritariamente mecánica. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de estudio en ninguna de estas variables.

		G0	G1	Total	p-valor
<b><i>Nº de trocares *</i></b>		4,27 (0,4)	4,21 (0,4)	4,25 (0,5)	0,66
<b><i>Tipo de incisión</i></b>	<b>Transversa</b>	28 (57,1)	20 (46,5)	48 (52)	0,09
	<b>Pfannenstiel</b>	14 (28,6)	21 (48,8)	35 (38)	
	<b>Otros</b>	7 (14,3)	2 (4,7)	9 (10)	
<b><i>Longitud de la incisión (cm) *</i></b>		8,69 (1,4)	9,30 (2,2)	8,98 (1,9)	0,27
<b><i>Técnicas de cierre</i></b>	<b>Puntos sueltos</b>	9 (18,4)	4 (9,3)	13 (14,1)	0,21
	<b>Sutura continua</b>	40 (81,6)	39 (90,7)	79 (85,9)	
<b><i>Tipo de Anastomosis</i></b>	<b>Mecánica</b>	36 (73,5)	31 (72,1)	67 (72,8)	0,88
	<b>Manual</b>	13 (26,5)	12 (27,9)	25 (27,2)	

**Tabla 5.2.2.3.2. Variables quirúrgicas (1)**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial. . Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje) salvo \* que se muestran como media (DS).*

Siguiendo con las variables intraoperatorias se recogieron otras variables como la duración de la cirugía, las pérdidas hemáticas, los fármacos analgésicos empleados intraoperatoriamente y el número de procedimientos intraoperatorios. Los resultados obtenidos se muestran en la *Tabla: 5.2.2.3.3.*

La duración media de las intervenciones quirúrgicas fue en torno a las 4 horas en ambos grupos, con ligero aumento de la misma en el G1, no apreciándose diferencias estadísticamente significativas. Las pérdidas hemáticas fueron muy variables (media  $191.4 \pm 126$  ml).

Desde un punto de vista anestésico, el fármaco analgésico mayoritariamente usado durante las intervenciones quirúrgicas fue el fentanilo (78.3% de los procedimientos).

No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos estudiados, en el análisis estadístico de ninguna de estas variables.

		G0	G1	Total	p-valor
<i>Duración cirugía (min) *</i>		246,39 (65,1)	253,84 (48,5)	249,87 (57,7)	0,55
<i>Perdidas hemáticas (ml) *</i>		206,12(144,2)	174,65(100,8)	191,41(126,1)	0,50
<i>Fármacos analgésicos empleados i.o.</i>	<b>Remifentanilo</b>	13 (26,5)	7 (16,3)	20 (21,7)	0,23
	<b>Fentanilo</b>	36 (73,5)	36 (83,7)	72 (78,3)	
<i>Número procedimientos</i>	<b>1</b>	48 (97,9)	43 (100)	91 (98,9)	0,36
	<b>&gt; 1</b>	1 (2,1)	0 (0)	1 (1,1)	
<i>Exudado peritoneal</i>	<b>No</b>	47 (95,9)	43 (100)	90 (97,8)	0,50
	<b>Si</b>	2 (4,1)	0 (0)	2 (2,2)	

**Tabla 5.2.2.3.3. Variables quirúrgicas (2)**

G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial. I.O: intraoperatoriamente. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje) salvo \* que se muestran como media (DS).

#### 5.2.2.4. VARIABLES NEOPLÁSICAS

Tratando de completar la descripción de la muestra objeto de estudio, en este apartado trataremos de comunicar los resultados obtenidos tras el estudio anatomopatológico de los especímenes obtenidos tras la resección quirúrgica, referidos como estadios tumorales.

En la tabla 5.2.2.4. se observa la distribución de los especímenes quirúrgicos según la clasificación TNM<sup>243</sup>.

		G0	G1	Total	p-valor
<b>Tumor (T)</b>	<b>0/IS</b>	3 (7,0)	0 (0)	3 (3,7)	0,03
	<b>1</b>	10 (23,3)	8 (20,5)	18 (21,9)	
	<b>2</b>	12 (27,9)	4 (10,3)	16 (19,5)	
	<b>3</b>	17 (39,5)	25 (64,1)	42 (51,1)	
	<b>4</b>	1 (2,3)	2 (5,1)	3 (3,7)	
<b>Adenopatías (N)</b>	<b>0</b>	31 (72,1)	24 (61,5)	55 (67,1)	0,55
	<b>1</b>	9 (20,9)	12 (30,8)	21 (25,6)	
	<b>2</b>	3 (7,0)	3 (7,7)	6 (7,3)	
<b>Metástasis (M)</b>	<b>0</b>	39 (90,7)	37 (94,9)	76 (92,7)	0,68
	<b>1</b>	4 (9,3)	2 (5,1)	6 (7,3)	

**Tabla 5.2.2.4.1. Variables neoplásicas (pTNM)**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial; T: Tumor: TIS: Carcinoma in Situ, T1: invade hasta la submucosa, T2: invade hasta la muscular propia, T3: invade hasta la subserosa, invade otros órganos o estructuras de manera directa; N: Adenopatías: N0: sin compromiso ganglionar, N1: metástasis en 1 o 3 ganglios regionales, N2: metástasis en 4 o más ganglios regionales; M: Metástasis: M0: sin metástasis a distancia, M1: con metástasis a distancia. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje)*

Aproximadamente uno de cada cuatro pacientes ha presentado afectación ganglionar (G0 27.9% vs G1 38.5%,  $p=0.55$ ) y sólo tres (uno en el grupo G0 y dos en el grupo G1) presentaban afectación visceral a distancia (metástasis). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Al analizar el grado de invasión local del tumor a nivel del colon ó recto (T) se observó una mayor proporción de pacientes con estadios localmente más avanzados (T3 y T4) en el grupo G1 (69.2 vs 41.8) y, consecuentemente, un mayor número de estadios menos avanzados (T1 y T2) en el grupo G0 (51.2 vs 30.8). Esta diferencia, mostró significación estadística ( $p=0.03$ ).

Cuando analizamos estos resultados tratando de diferenciar los estadios que se asocian a peor pronóstico (afectación ganglionar y/o afectación visceral a distancia) de aquellos con mejor pronóstico (ausencia de la afectación antes mencionada) las diferencias estadísticas obtenidas no son significativas tal como aparece reflejado en las Tablas 5.2.2.4.2. y 5.2.2.4.

	G0	G1	Total	p-valor
<b>0, I, IIA, IIB</b>	27 (62,8)	22 (56,4)	49 (59,8)	0,28
<b>IIIA, IIIB, IIIC, IV</b>	16 (37,2)	17 (43,6)	33 (40,2)	

**Tabla 5.2.2.4.2. Variables neoplásicas (Estadio tumoral 1)**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial; Estadio 0: TIS, N0, M0; Estadio I: T1-2, N0, M0; Estadio IIA: T3, N0, M0; Estadio IIB: T4, N0, M0; Estadio IIIA: T1-2, N1, M0; Estadio IIIB: T3-4, N1, M0; Estadio IIIC: T1-4, N2, M0; Estadio IV: T1-4, N0-2, M. T: Tumor localizado: TIS: Carcinoma in Situ, T1: invade hasta la submucosa, T2: invade hasta la muscular propia, T3: invade hasta la subserosa, invade otros órganos o estructuras de manera directa; N: Adenopatías: N0: sin compromiso ganglionar, N1: metástasis en 1 o 3 ganglios regionales, N2: metástasis en 4 o más ganglios regionales; M: Metástasis: M0: sin metástasis a distancia, M1: con metástasis a distancia. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje).*

	G0	G1	Total	p-valor
<b>pT1-4, N0 (est I, II)</b>	24 (55,8)	22 (56,4)	46 (56,1)	0,90
<b>pT1-4, N+ (est III)</b>	12 (27,9)	15 (38,5)	27 (32,9)	
<b>M1 (est IV)</b>	4 (9,3)	2 (5,1)	6 (7,3)	
<b>pT0</b>	3 (7,0)	0 (0)	3 (3,7)	

**Tabla 5.2.2.4.3. Variables neoplásicas (Estadio tumoral 2)**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial; Estadio 0: TIS, N0, M0; Estadio I: T1-2, N0, M0; Estadio IIA: T3, N0, M0; Estadio IIB: T4, N0, M0; Estadio IIIA: T1-2, N1, M0; Estadio IIIB: T3-4, N1, M0; Estadio IIIC: T1-4, N2, M0; Estadio IV: T1-4, N0-2, M. T: Tumor localizado: TIS: Carcinoma in Situ, T1: invade hasta la submucosa, T2: invade hasta la muscular propia, T3: invade hasta la subserosa, invade otros órganos o estructuras de manera directa; N: Adenopatías: N0: sin compromiso ganglionar, N1: metástasis en 1 o 3 ganglios regionales, N2: metástasis en 4 o más ganglios regionales; M: Metástasis: M0: sin metástasis a distancia, M1: con metástasis a distancia. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje).*

## 5.2.2.5. VARIABLES RESULTADOS (CLM y ENV)

Finalizada la descripción de la muestra, procederemos al análisis de las variables resultado que hacen referencia al control del dolor y al consumo de fármacos analgésicos.

## 5.2.2.5.1. ESCALA NUMERICA VERBAL (ENV)

Los resultados globales obtenidos así como los correspondientes a los diferentes momentos del estudio (30 minutos, 2 horas, 8 horas, 24 horas y 48 horas) se muestran en la *tabla 5.2.2.5.1.1.*

Tiempo	ENV	G0	G1	p-valor
30 minutos	media*	2,76 (2,6)	0,56 (1,1)	0,00
	0	15 (30,6)	32 (74,4)	0,00
	1-3	17 (34,7)	10 (23,3)	
	4-6	11 (22,5)	1 (2,3)	
	7-10	6 (12,2)	0 (0)	
2 horas	media*	3,16 (1,9)	1,44 (1,4)	0,00
	0	6 (12,2)	16 (37,2)	0,00
	1-3	20 (40,8)	23 (53,5)	
	4-6	21 (42,9)	4 (9,3)	
	7-10	2 (4,1)	0 (0)	
8 horas	media*	2,73 (1,4)	1,88 (1,5)	0,00
	0	3 (6,1)	12 (27,9)	0,00
	1-3	35 (71,4)	27 (62,8)	
	4-6	11 (22,5)	4 (9,3)	
	7-10	0 (0)	0 (0)	
24 horas	media*	2,86 (1,4)	1,91 (1,4)	0,00
	0	2 (4,1)	9 (20,9)	0,00
	1-3	32 (65,3)	29 (67,5)	
	4-6	15 (30,6)	5 (11,6)	
	7-10	0 (0)	0 (0)	
48 horas	media*	2,86 (1,4)	1,91 (1,4)	0,00
	0	2 (4,1)	20 (46,5)	0,00
	1-3	37 (75,5)	19 (44,2)	
	4-6	10 (20,4)	4 (9,3)	
	7-10	0 (0)	0 (0)	

**Tabla 5.2.2.5.1.1. Calidad analgésica: ENV (Escala Numérica Verbal)**

G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial; ENV: Escala Numérica Verbal. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje) salvo \* que se muestran como media (DS).

Para realizar un análisis pormenorizado de los mismos, inicialmente mostraremos los resultados globales, expresados como media de las puntuaciones obtenidas en cada uno de los momentos del estudio en los dos grupos objeto de estudio (*Tabla 5.2.2.5.1.2.*). En todos ellos las cifras de ENV han sido menores en el grupo que portaba catéter interfascial, mostrando uniformemente diferencias estadísticamente significativas.

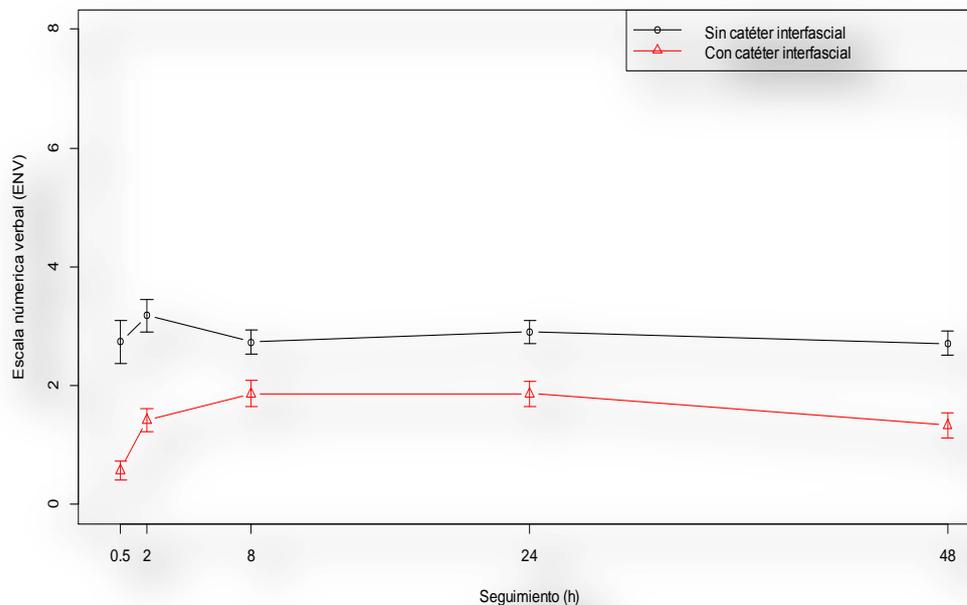
	<b>G0</b>	<b>G1</b>	<b>p-valor</b>
<b>30 minutos</b>	2,76 (2,6)	0,56 (1,1)	0,00
<b>2 horas</b>	3,16 (1,9)	1,44 (1,4)	0,00
<b>8 horas</b>	2,73 (1,4)	1,88 (1,5)	0,00
<b>24 horas</b>	2,86 (1,4)	1,91 (1,4)	0,00
<b>48 horas</b>	2,86 (1,4)	1,91 (1,4)	0,00
<b>Total</b>	2,84 (1,3)	1,42 (1,0)	0,00

**Tabla 5.2.2.5.1.2. Calidad analgésica. Valores medios de ENV**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial; ENV: Escala Numérica Verbal. Los resultados se muestran en media (DS).*

En dicha tabla, se observa que prácticamente hay una similitud en las puntuación medias de la ENV en el grupo G1 a lo largo de todo el seguimiento, nunca llegando a los 2 puntos, siendo incluso esta puntuación menor en el postoperatorio inmediato, obteniendo menos de 1 punto de media. Por el contrario los pacientes del grupo G0, obtuvieron a lo largo de todo el seguimiento una puntuación media en torno a los 3 puntos.

Si representamos gráficamente la evolución de las puntuaciones medias de la ENV a lo largo del todo el tiempo del estudio observamos que, si bien las diferencias entre ambos grupos son evidentes en todo momento, estas son máximas en las primeras horas del mismo.



#### GRÁFICO 5.2.2.5.1.1. Evolución de la ENV a lo largo del tiempo

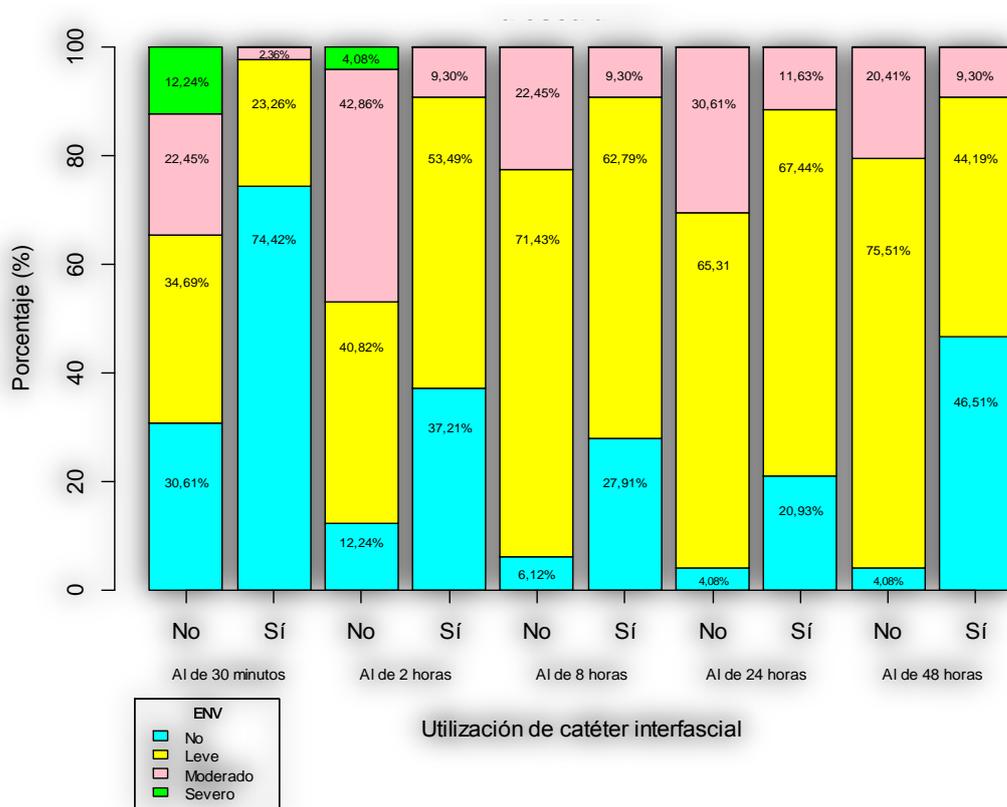
Con intención de estratificar los pacientes con diferentes niveles de dolor, mostraremos los resultados divididos en cuatro intervalos: aquellos sin dolor (ENV = 0), con dolor leve (ENV 1-3), con dolor moderado (ENV 4-6) y con dolor severo (ENV  $\geq$  7) como queda reflejado en la *tabla 5.2.2.5.1.3.* y en el *gráfico 5.2.2.5.1.2.* de la página siguiente.

En este nuevo análisis también se obtienen diferencias significativas en todos los momentos del estudio. Podemos destacar que en el grupo con CIF en todos los momentos, la gran mayoría de los pacientes presenta ausencia de dolor o dolor leve (97.7% a los 30 min.; 90.7% a las dos y a las 8 h.; 89.4% a las 24 h. y 90.7% a las 48 h.) y ningún paciente presentó dolor severo.

Tiempo	ENV	G0	G1	p-valor
<b>30 minutos</b>	<b>0</b>	15 (30,6)	32 (74,4)	0,00
	<b>1-3</b>	17 (34,7)	10 (23,3)	
	<b>4-6</b>	11 (22,5)	1 (2,3)	
	<b>7-10</b>	6 (12,2)	0 (0)	
<b>2 horas</b>	<b>0</b>	6 (12,2)	16 (37,2)	0,00
	<b>1-3</b>	20 (40,8)	23 (53,5)	
	<b>4-6</b>	21 (42,9)	4 (9,3)	
	<b>7-10</b>	2 (4,1)	0 (0)	
<b>8 horas</b>	<b>0</b>	3 (6,1)	12 (27,9)	0,00
	<b>1-3</b>	35 (71,4)	27 (62,8)	
	<b>4-6</b>	11 (22,5)	4 (9,3)	
	<b>7-10</b>	0 (0)	0 (0)	
<b>24 horas</b>	<b>0</b>	2 (4,1)	9 (20,9)	0,00
	<b>1-3</b>	32 (65,3)	29 (67,5)	
	<b>4-6</b>	15 (30,6)	5 (11,6)	
	<b>7-10</b>	0 (0)	0 (0)	
<b>48 horas</b>	<b>0</b>	2 (4,1)	20 (46,5)	0,00
	<b>1-3</b>	37 (75,5)	19 (44,2)	
	<b>4-6</b>	10 (20,4)	4 (9,3)	
	<b>7-10</b>	0 (0)	0 (0)	

**Tabla 5.2.2.5.1.3. Calidad analgésica: ENV estratificada**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial; ENV: Escala Numérica Verbal. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje).*



**GRÁFICO 5.2.2.5.1.2. Distribución de los pacientes según las características ENV**  
 ENV: Escala Numérica Verbal. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje).

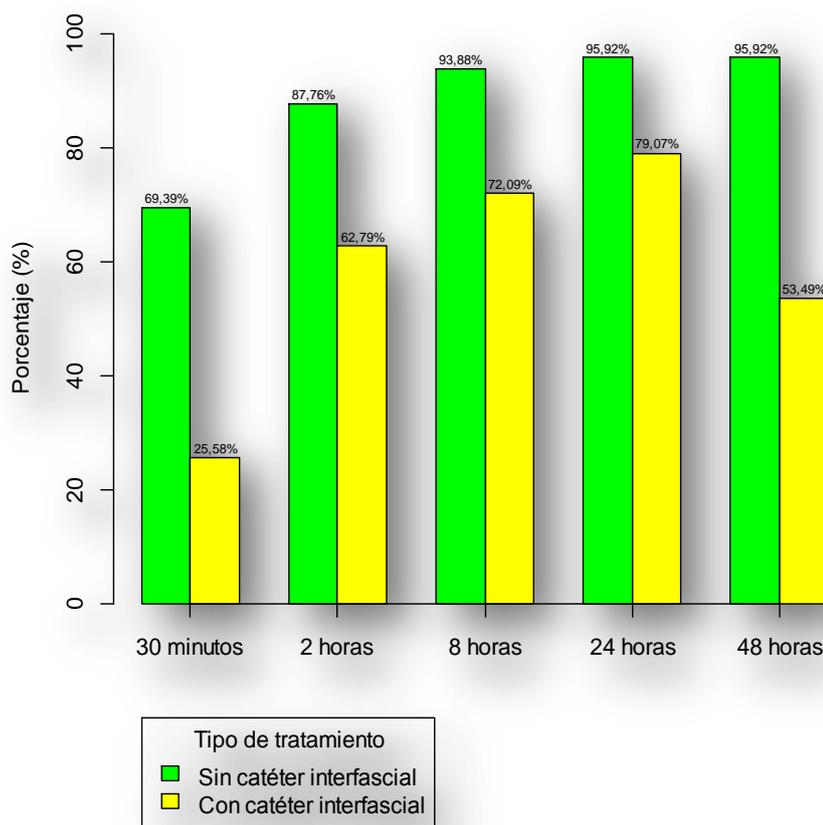
Cuando comparamos el número de pacientes que no han presentado dolor frente a los que sí (independientemente de la intensidad del mismo) en los diferentes momentos del estudio obtenemos los datos reflejados en la *tabla 5.2.2.5.1.4*. En todos y cada uno de los momentos del estudio el porcentaje de paciente sin dolor ha sido significativamente mayor en el grupo que portaba catéter interfascial, alcanzando significación estadística.

En el gráfico adjunto se constata esta evidencia.

Tiempo	ENV	G0	G1	Total	p-valor
30 minutos	0	15 (30,6)	32 (74,4)	47 (51,1)	0,00
	≥ 1	34 (69,4)	11 (25,6)	45 (48,9)	
2 horas	0	6 (12,2)	16 (37,2)	22 (23,9)	0,00
	≥ 1	43 (87,8)	27 (62,8)	70 (76,1)	
8 horas	0	3 (6,1)	12 (27,9)	15 (16,3)	0,00
	≥ 1	46 (93,9)	31 (72,1)	77 (83,7)	
24 horas	0	2 (4,1)	9 (20,9)	11 (12,0)	0,00
	≥ 1	47 (95,9)	34 (79,1)	81 (88,0)	
48 horas	0	2 (4,1)	20 (46,5)	22 (23,9)	0,00
	≥ 1	47 (95,9)	23 (53,5)	70 (76,1)	

**Tabla 5.2.2.5.1.4. Calidad analgésica. Presencia o ausencia de dolor.**

G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial; ENV: Escala Numérica Verbal. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje).



**GRÁFICO 5.2.2.5.1.3. Calidad analgésica. Presencia o ausencia de dolor.**

G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial; ENV: Escala Numérica Verbal. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje).

Para concluir el análisis de los datos obtenidos a través de la ENV en la *tabla 5.2.2.5.1.6.* mostramos la distribución de los pacientes que, a pesar de los distintos tratamientos administrados han presentado algún tipo de dolor, lo que supone un riesgo para la obtención de significación estadística en el posterior análisis, ya que el número de pacientes es variable en los distintos momentos de medición y en los dos grupos.

De modo general observamos que la mayoría de los pacientes estudiados presentan dolor leve (60% a los 30 min.; 61.4% a las 2 h.; 80.5% a las 8 h.; 75.3% a las 24 h. y 80% a las 24 h.).

Cuando comparamos los resultados entre los dos grupos objeto de estudio, el que portaba CIF presenta unos niveles menores de ENV en todos los momentos de medición, si bien sólo se obtuvo significación estadística a los 30 minutos.

Debemos señalar que el dolor severo ( $ENV \geq 7$ ) se presentó sólo en las primeras 2 horas del postoperatorio y en pacientes que pertenecían al grupo sin CIF.

Tiempo	ENV	G0	G1	Total	p-valor
30 minutos	1-3	17 (50,0)	10 (90,9)	27 (60,0)	0,08
	4-6	11 (32,3)	1 (9,1)	12 (26,7)	
	7-10	6 (17,7)	0 (0)	6 (13,3)	
2 horas	1-3	20 (46,5)	23 (85,2)	43 (61,4)	0,00
	4-6	21 (48,8)	4 (14,8)	25 (35,7)	
	7-10	2 (4,7)	0 (0)	2 (2,9)	
8 horas	1-3	35 (76,1)	27 (87,1)	62 (80,5)	0,23
	4-6	11 (23,9)	4 (12,9)	15 (19,5)	
	7-10	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
24 horas	1-3	32 (68,1)	29 (85,3)	61 (75,3)	0,12
	4-6	15 (31,9)	5 (14,7)	20 (24,7)	
	7-10	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
48 horas	1-3	37 (78,7)	19 (82,6)	56 (80,0)	1,00
	4-6	10 (21,3)	4 (17,4)	14 (20,0)	
	7-10	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

**Tabla 5.2.2.5.1.6. Calidad analgésica. Pacientes con ENV  $\geq$  1**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial; ENV: Escala Numérica Verbal. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje).*

#### 5.2.2.5.2. CONSUMO DE CLORURO MÓRFICO (CLM)

Una vez detallados los resultados obtenidos mediante la aplicación de la ENV, describiremos la eficacia de las técnicas analgésicas cuantificando los requerimientos de cloruro mórfico (CLM) que precisaron los pacientes durante las primeras 48 horas del postoperatorio.

En la *Tabla 5.2.2.5.2.1* se muestra el número de bolos de CLM demandados por el paciente estratificados según el tiempo de seguimiento y grupo de tratamiento, observándose una demanda muy inferior en el grupo que portaba catéter alcanzando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en todos los momentos

del estudio, con una p-valor inferior a 0,0001. Esta tabla refleja todos los bolos que el paciente quiso darse por la existencia del dolor y que, debido a la programación de la PCA, no se correspondieron con los administrados finalmente.

Asimismo, en esta tabla se puede observar que en el grupo con catéter interfascial, a lo largo del todo seguimiento, la demanda de bolos de CLM, fue casi homogénea; no así en el grupo G0 donde, a partir de las 8 horas, esta demanda aumenta de forma considerable.

	G0	G1	Total	p-valor
<b>30 minutos</b>	0,88 (1,3)	0,05 (0,2)	0,49 (1,0)	0,00
<b>2 horas</b>	1,27 (1,1)	0,40 (0,6)	0,86 (1,0)	0,00
<b>8 horas</b>	2,12 (2,1)	0,51 (0,6)	1,37 (1,8)	0,00
<b>24 horas</b>	4,69 (7,4)	0,88 (1,0)	2,91 (5,7)	0,00
<b>48 horas</b>	4,35 (7,6)	0,79 (1,2)	2,68 (5,7)	0,00
<b>Total</b>	13,31 (16,1)	2,63 (2,3)	8,32 (12,9)	0,00

**Tabla 5.2.2.5.2.1. Número de bolos demandados de CLM**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial. Los resultados se muestran en media (DS).*

En la *Tabla 5.2.2.5.2.2* siguiente mostramos el número de bolos administrados de CLM y su correspondencia en miligramos, estratificados según el tiempo de seguimiento y grupo de tratamiento, observándose diferencias significativas entre ambos grupos, con valores de p inferiores a 0,0001. Al igual que ocurría en la anterior tabla, se observa el mayor número de bolos administrados en el grupo G0 (sin catéter interfascial).

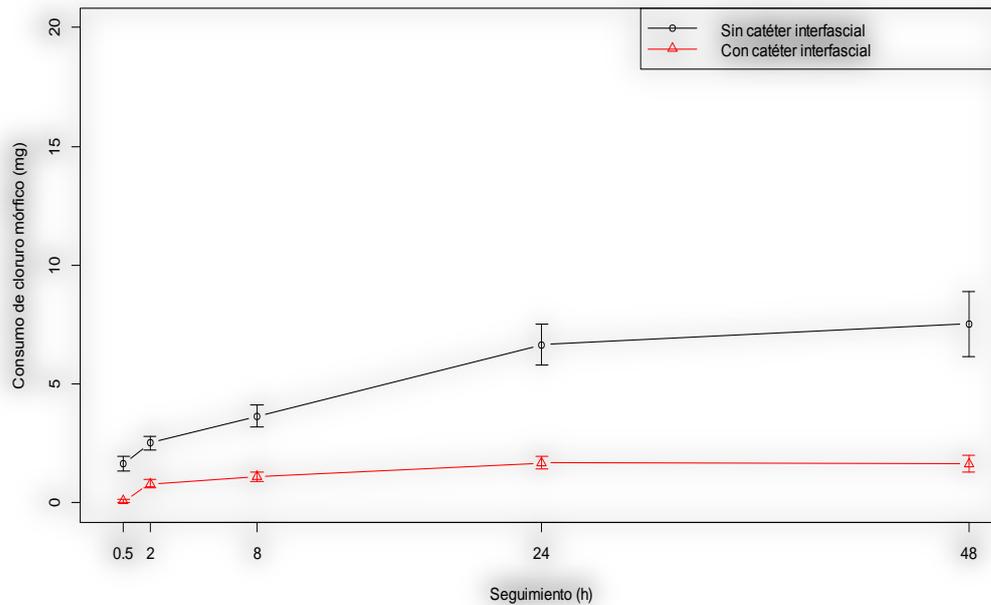
	G0		G1		p-valor
	Nº bolos	mg	Nº bolos	mg	
<b>30 min.</b>	0,82 (1,1)	1,63 (2,2)	0,05 (0,2)	0,09 (0,4)	0,00
<b>2 h.</b>	1,24 (1,1)	2,49 (2,1)	0,40 (0,6)	0,79 (1,2)	0,00
<b>8 h.</b>	1,80 (1,6)	3,65 (3,3)	0,51 (0,6)	1,02 (1,3)	0,00
<b>24 h.</b>	3,24 (3,1)	6,59 (6,2)	0,84 (0,9)	1,67 (1,8)	0,00
<b>48 h.</b>	3,80 (4,8)	7,53 (9,6)	0,77 (1,2)	1,53 (2,4)	0,00
<b>Total</b>	10,90 (8,9)	21,8 (17,9)	2,56 (2,2)	5,63 (5,0)	0,00

**Tabla 5.2.2.5.2.2. Número de bolos y miligramos administrados de CLM**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial. Los resultados se muestran en media (DS).*

Si comparamos el número total de bolos demandados (*Tabla 5.2.2.5.2.1*) y el de administrados (*Tabla 5.2.2.5.2.2*) se observa que en el grupo con CIF (G1) prácticamente son similares ( $2,63 \pm 2,3$  vs  $2,56 \pm 2,2$ ), mientras que en el grupo sin catéter (G0) el número de bolos demandados ha sido superior a los administrados ( $13,31 \pm 16,1$  vs  $10,9 \pm 2,56$ ). Esto refleja una mayor necesidad de fármacos analgésicos para intentar mitigar la presencia de dolor en el grupo G0.

Finalmente, en el gráfico adjunto se representa el consumo de cloruro mórfico en miligramos a lo largo de las primeras 48 horas, observándose con claridad meridiana las menores necesidades analgésicas en el grupo portador de catéter interfascial. Asimismo, es patente que el consumo es estable a lo largo del tiempo en el grupo G1, mientras que las necesidades van aumentando paulatinamente en el grupo G1



**GRÁFICO 5.2.2.5.2.1: Evolución del consumo de CLM a lo largo del tiempo**

#### 5.2.2.6. COMPLICACIONES

A continuación, se muestra la siguiente tabla (*Tabla: 5.2.2.6.1*) donde se hace referencia a las complicaciones postoperatorias quirúrgicas estratificadas según el grupo de tratamiento, no observándose diferencias significativas entre ambos grupos.

		G0	G1	Total	p-valor
<b>Cirugía</b>	<b>Hematoma HQ</b>	1 (2,04)	1 (2,33)	2 (2,17)	1,00
	<b>Infección HQ</b>	2 (4,08)	1 (2,33)	3 (3,26)	1,00
<b>Técnica laparoscópica</b>	<b>Dolor hombro</b>	2 (4,08)	1 (2,33)	3 (3,26)	1,00

**Tabla 5.2.2.6.1. Complicaciones postoperatorias**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial; HQ: herida quirúrgica. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje).*

Se puede observar (*Tabla: 5.2.2.6.1*), por una parte, que las complicaciones postoperatorias debidos tanto a la cirugía como a la técnica laparoscópica, son mínimas, y que por otro lado, se distribuyen éstas prácticamente igual entre ambos grupos.

A continuación se expondrán los datos referentes a los efectos adversos derivados del consumo de opioides.

La *Tabla: 5.2.2.6.2* hace referencia a la sedación, estratificándose según el tiempo de seguimiento y el grupo de tratamiento, no observándose diferencias significativas. En dicha tabla se observa que en ambos grupos la casi totalidad de los pacientes no tienen problemas con la sedación, salvo un pequeño número de pacientes que estuvieron más adormilados, perteneciendo en su mayoría al G0. Y entre todos los pacientes solo uno, estuvo inquieto durante el seguimiento y fue en el G0.

Tiempo	Sedación	G0	G1	Total	p-valor
8 horas	Inquieto	1 (2,0)	0 (0)	1 (1,1)	0,21
	Tranquilo	43 (87,8)	42 (97,7)	85 (92,4)	
	Adormilado	5 (10,2)	1 (2,3)	6 (6,5)	
24 horas	Inquieto	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,62
	Tranquilo	46 (93,9)	42 (97,)	88 (95,7)	
	Adormilado	3 (6,1)	1 (2,3)	4 (4,3)	
48 horas	Inquieto	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,12
	Tranquilo	45 (91,8)	43 (100)	88 (95,7)	
	Adormilado	4 (8,2)	0 (0)	4 (4,3)	

**Tabla 5.2.2.6.2. Efectos adversos consumo de CLM (I)**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje).*

La siguiente tabla (*Tabla 5.2.2.6.3*) hace referencia a las náuseas, estratificándose según el tiempo de seguimiento y el grupo de tratamiento, no observándose diferencias significativas. En dicha tabla, hace referencia a las náuseas que tuvieron los pacientes durante el seguimiento, viéndose que en ambos grupos tuvieron un número casi similar, siendo mayoría los pacientes que no las tuvieron.

Tiempo	Náuseas	G0	G1	Total	p-valor
8 horas	0 episodio	47 (95,9)	41 (95,3)	88 (95,)	0,17
	1 episodio	2 (4,1)	0 (0)	2 (2,2)	
	≥ 2 episodios	0 (0)	2 (4,7)	2 (2,2)	
24 horas	0 episodio	40 (81,6)	40 (93,0)	80 (86,9)	0,31
	1 episodio	6 (12,2)	2 (4,7)	8 (8,7)	
	≥ 2 episodios	3 (6,2)	1 (2,3)	4 (4,4)	
48 horas	0 episodio	43 (87,8)	38 (88,4)	81 (88,0)	0,71
	1 episodio	4 (8,1)	2 (4,6)	6 (6,5)	
	≥ 2 episodios	2 (4,1)	3 (7,0)	5 (5,5)	

**Tabla 5.2.2.6.3. Efectos adversos consumo de CLM (II)**

G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje).

La *Tabla: 5.2.2.6.4* hace referencia a los vómitos, estratificándose según el tiempo de seguimiento y el grupo de tratamiento, no observándose diferencias significativas. En esta tabla, que hace referencia a los episodios de vómitos que tuvieron los pacientes durante el seguimiento, se observa que en el G1 no hubo ningún episodio, no así en el G0 con algún episodio en algún paciente, aunque también fueron mayoría los que no tuvieron.

Tiempo	Vómitos	G0	G1	Total	p-valor
8 horas	0 episodio	48 (98,0)	43 (100)	91 (98,9)	1,00
	1 episodio	1 (2,0)	0 (0)	1 (1,1)	
	≥ 2 episodios	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
24 horas	0 episodio	46 (93,9)	43 (100)	89 (96,7)	0,25
	1 episodio	3 (6,1)	0 (0)	3 (3,3)	
	≥ 2 episodios	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
48 horas	0 episodio	46 (93,9)	42 (100)	88 (96,7)	0,50
	1 episodio	2 (4,1)	0 (0)	2 (2,2)	
	≥ 2 episodios	1 (2,0)	0 (0)	1 (1,1)	

**Tabla 5.2.2.6.4. Efectos adversos consumo de CLM (III)**

G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje).

La *Tabla: 5.2.2.6.5* hace referencia al prurito, estratificándose según el tiempo de seguimiento y el grupo de tratamiento, no observándose diferencias significativas, donde únicamente se observaron 3 casos con prurito en el G0, en el resto de pacientes no se contabilizó ningún caso.

Tiempo	Prurito	G0	G1	Total	p-valor
8 horas	No	49 (100)	43 (100)	92 (100)	1,00
	Si	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
24 horas	No	48 (98,0)	43 (100)	91 (98,9)	1,00
	Si	1 (2,0)	0 (0)	1 (1,1)	
48 horas	No	47 (95,9)	43 (100)	90 (97,8)	0,50
	Si	2 (4,1)	0 (0)	2 (2,2)	

**Tabla 5.2.2.6.5. Efectos adversos consumo de CLM (IV)**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje).*

La siguiente tabla (*Tabla: 5.2.2.6.6*) hace referencia a la retención aguda de orina, estratificándose según el momento de seguimiento y el grupo de tratamiento. Se puede observar que a las 48 horas de la IQ casi al 70% de los pacientes se les había retirado la sonda urinaria.

Del global de pacientes a los que se retiró la sonda urinaria, sólo dos presentaron retención aguda de orina. Uno a las 24 horas en el grupo portador de CIF y otro a las 48 horas en el grupo control, sin que se obtuvieran diferencias estadísticamente significativas.

Tiempo	R. A. O.	G0 (n=49)	G1(n=43)	Total	p-valor
8 horas	Si/No	0/3 (0)	0/1 (0)	0/4 (0)	0,62
	Sonda urinaria	46 (93,9)	42 (97,7)	88 (95,7)	
24 horas	Si/No	0/12 (0)	1/16 (6,25)	1/28 (3,57)	0,21
	Sonda urinaria	37 (75,5)	27 (62,8)	64 (69,6)	
48 horas	Si/No	1/37 (2,7)	0/27 (0)	1/64 (1,56)	0,26
	Sonda urinaria	12 (24,5)	16 (37,2)	28 (30,4)	

**Tabla 5.2.2.6.6. Efectos adversos consumo de CLM (V)**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial; RAO: retención aguda de orina. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje).*

Por último presentaremos los resultados referidos a la recuperación del peristaltismo intestinal tras la cirugía, reflejados como la presencia o ausencia de ruidos intestinales audibles mediante fonendoscopio a las 8, 24 y 48 horas (*Tabla: 5.2.2.6.7*).

En dicha tabla, se puede observar que en todos los momentos de medición el número de pacientes con peristaltismo intestinal es superior en el grupo G1, alcanzándose significación estadística en todos ellos. La diferencia es máxima a las 24 horas (30.6% vs 86.1%). También cabe destacar que a las 48 horas de la IQ todos los pacientes con CIF habían recuperado el peristaltismo intestinal.

Tiempo	Ruidos intestinales	G0	G1	Total	p-valor
8 horas	No	47 (95,9)	35 (81,4)	82 (89,1)	0,04
	Si	2 (4,1)	8 (18,6)	10 (10,9)	
24 horas	No	34 (69,4)	6 (13,9)	40 (43,5)	0,00
	Si	15 (30,6)	37 (86,1)	52 (56,5)	
48 horas	No	6 (12,2)	0 (0)	6 (6,5)	0,03
	Si	43 (87,8)	43 (100)	86 (93,5)	

**Tabla 5.2.2.6.7. Efectos adversos consumo de CLM (VI)**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje).*

Respecto a las posibles complicaciones asociadas por la presencia del catéter interfascial, cabe destacar la ausencia de las mismas en la totalidad del G1, tanto por la no existencia de hematoma e infección en HQ, como por los efectos adversos derivados de una toxicidad sistémica por AL (tinnitus, sabor metálico, obnubilación o shock cardiogénico).

#### 5.2.2.7. TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN

La *Tabla: 5.2.2.7.1* hace referencia al tiempo de hospitalización, estratificándose según el grupo de tratamiento, observándose diferencias significativas entre los dos grupos con una p-valor igual a 0,02, observándose menor estancia hospitalaria en el grupo que portaba catéter. La diferencia entre ambos grupos es prácticamente de un día menos en el grupo G1 (8.2 vs 7.4), añadiendo otro dato más a favor de la técnica analgésica a estudio.

	G0	G1	Total	p-valor
Tiempo de hospitalización (d)	8,2 (4,5)	7,4 (5,4)	7,8 (4,9)	0,02

**Tabla 5.2.2.7.1. Tiempo de hospitalización**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial; d: días. Los resultados se muestran en media (DS).*

#### 5.2.2.8. GRADO DE SATISFACCIÓN

A continuación, se expondrán los resultados obtenidos tras realizar a los pacientes la encuesta de satisfacción una vez finalizado el tratamiento analgésico.

La primera tabla (*Tabla 5.2.2.8.1*) hace referencia al grado de satisfacción global que mostraron los pacientes respecto a la técnica analgésica, estratificados según el grupo de tratamiento. En el grupo G1 una amplia mayoría de los pacientes opinaron que

el tratamiento analgésico recibido fue excelente (69.8%). Además en este grupo (G1), ninguno de los pacientes opinó que fuese regular o insatisfactorio. No así en el grupo G0 donde 7 pacientes respondieron que el procedimiento analgésico había sido regular (6) o insatisfactorio (1). El análisis estadístico de estos resultados mostró diferencias significativas entre ambos grupos con una p-valor inferior a 0,0001, donde se observó mejor puntuación en la escala en el grupo que portaba catéter.

	G0	G1	Total	p-valor
<b>Insatisfactorio</b>	1 (2,1)	0 (0)	1 (1)	0,00
<b>Regular</b>	6 (12,2)	0 (0)	6 (6)	
<b>Satisfactorio</b>	29 (59,2)	13 (30,2)	42 (46)	
<b>Excelente</b>	13 (26,5)	30 (69,8)	43 (47)	

**Tabla 5.2.2.8.1. Grado de satisfacción**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje).*

La *Tabla: 5.2.2.8.2* hace referencia a la calidad del sueño de los pacientes durante el periodo de seguimiento, teniendo en cuenta la posible interferencia del dolor en la misma y las posibles consecuencias físicas y psíquicas que puede acarrear el sueño deficiente.

En el grupo G1, los pacientes expresaron mayoritariamente una calidad del sueño satisfactoria o excelente (95.4%), y únicamente dos pacientes respondieron que fue regular. Por el contrario, en el grupo G0, según las opiniones de los pacientes, la calidad del sueño fue más deficiente, con un 28.5% de ellos que la calificaron como regular o insatisfactoria. El análisis estadístico de estos resultados mostró diferencias significativas entre ambos grupos con una p-valor de 0,0002, donde se observó mejor calidad de sueño en el grupo que portaba catéter.

	G0	G1	Total	p-valor
<b>Insatisfactorio</b>	1 (2,0)	0 (0)	1 (1,1)	0,00
<b>Regular</b>	13 (26,5)	2 (4,7)	15 (16,3)	
<b>Satisfactorio</b>	27 (55,1)	18 (41,9)	45 (48,9)	
<b>Excelente</b>	8 (16,4)	23 (53,5)	31 (33,7)	

**Tabla 5.2.2.8.2. Calidad del sueño**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje).*

Finalmente, en la *Tabla 5.2.2.8.3* presentamos los resultados obtenidos en referencia a la pregunta de si en un futuro volvería a utilizar el mismo tratamiento recibido. La totalidad de los pacientes en el grupo G1, contestaron afirmativamente que en un futuro volverían a utilizar el mismo tratamiento analgésico. Por otra parte, dentro del grupo G0, aunque mayoritariamente también respondieron de forma afirmativa, un 10% (5 pacientes) contestó que no volvería a utilizar esos método de analgesia. De este modo podemos afirmar que la fidelización de los pacientes respecto a la técnica analgésica fue mayor en el grupo que portaba CIF aunque el análisis de estos resultados no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos dado que la p-valor fue de 0,06.

	G0	G1	Total	p-valor
<b>No</b>	5 (10,2)	0 (0)	5 (5,4)	0,06
<b>Si</b>	44 (89,8)	43 (100)	87 (94,6)	

**Tabla 5.2.2.8.3. ¿Volvería a utilizar mismo tratamiento?**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje).*

### 5.2.2.9. EVALUACIÓN DEL DOLOR PERSISTENTE

A los 3, 6 y 12 meses de realizadas las intervenciones quirúrgicas se realizaron las correspondientes encuestas telefónicas, tratando de poner de manifiesto la persistencia o no de dolor a nivel de la herida quirúrgica. Cabe destacar que la totalidad de los pacientes respondieron a dichas encuestas.

En la *Tabla 5.2.2.9.1* resumimos la evaluación sobre la persistencia o ausencia del dolor en la zona de la cicatriz a lo largo de un año, estratificándose según el tiempo de seguimiento y el grupo de tratamiento.

A los 3 meses, sólo el 18.6% de los pacientes del grupo con CIF refirieron persistencia del dolor, mientras que en el grupo G0 lo hicieron más de la mitad (53.1%). Esta diferencia alcanzó significación estadística ( $p < 0.005$ ).

En los meses siguientes, esta diferencia se fue haciendo menos notoria (6 meses; G0 12.2% vs G1 4.7%), igualándose al alcanzar el año del postoperatorio. En ambos períodos no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Tiempo	Persistencia dolor	G0	G1	Total	p-valor
3 meses	No	23 (46,9)	35 (81,4)	58 (63,0)	0,00
	Si	26 (53,1)	8 (18,6)	34 (37,0)	
6 meses	No	43 (87,8)	41 (95,3)	84 (91,3)	0,28
	Si	6 (12,2)	2 (4,7)	8 (8,7)	
12 meses	No	47 (95,9)	41 (95,3)	88 (95,7)	1,00
	Si	2 (4,1)	2 (4,7)	4 (4,3)	

**Tabla 5.2.2.9.1. Persistencia del dolor**

G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje).

Finalmente, tal como trata de reflejar la *Tabla 5.2.2.9.2*, tratamos de analizar en aquellos pacientes con persistencia del dolor en la zona de la cicatriz la necesidad y frecuencia de la toma de medicación analgésica (fármacos no opioides: paracetamol, metamizol, ibuprofeno,...) a lo largo del período de estudio.

De modo global no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con persistencia de dolor en ambos grupos de estudio, al analizar la toma o no de medicación y su frecuencia. Sin embargo, podemos resaltar que, a los tres meses, más de una tercera parte de los pacientes que presentaban dolor no tomaban analgésicos, independientemente del grupo de estudio al que pertenecían. Además, aquellos pacientes que tomaron medicación para intentar mitigar la presencia del dolor, la mayoría no lo hicieron todos los días de la semana. Por último, a los 12 meses del seguimiento, cabe destacar que de los 4 pacientes que continuaban con dolor, solo 1 mantenía la toma de analgésicos.

Tiempo	Medicación	G0	G1	Total	p-valor
3 meses	Persistencia dolor	26	8	34	0,23
	No medicación	9 (34,6)	3 (37,5)	12 (35,3)	
	Todos los días	0 (0)	1 (12,5)	1 (2,9)	
	≥ 2 veces por semana	17 (65,4)	4 (50,0)	21 (61,8)	
6 meses	Persistencia dolor	6	2	8	1,00
	No medicación	2 (33,3)	0 (0)	2 (25,0)	
	Todos los días	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	≥ 2 veces por semana	4 (66,7)	2 (100)	6 (75,0)	
12 meses	Persistencia dolor	2	2	4	1,00
	No medicación	2 (100)	1 (50,0)	3 (75,0)	
	Todos los días	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	≥ 2 veces por semana	0 (0)	1 (50,0)	1 (25,0)	

**Tabla 55.2.2.9.2. Toma de medicación**

G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial. Fármacos no opioides: paracetamol, ibuprofeno, metamizol. Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (porcentaje).

## 5.2.2.10. MULTIPLES ASOCIACIONES

Para finalizar la exposición de los resultados, presentaremos la comparación múltiple que realizamos entre ambos grupos de estudio, analizando la existencia o no de dolor a través de la ENV, junto con la utilización de fentanilo o remifentanilo como medicación analgésica intraoperatoria (*Tabla 5.2.2.10.1*).

Como ya hemos expuesto con anterioridad (*Tabla 5.2.2.5.1.4. Calidad analgésica. Presencia o ausencia de dolor*) existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo G1 frente al grupo G0, en lo que a la presencia del dolor se refiere. En cambio, cuando valoramos el tipo de analgésico utilizado intraoperatoriamente y su relación con la presencia o ausencia de dolor, no se objetivan dichas diferencias, a pesar de que ambos fármacos difieren tanto en su farmacodinamia como en su farmacocinética. Dicho de otro modo, la medicación analgésica utilizada intraoperatoriamente (fentanilo o remifentanilo), no parece interferir en los resultados de la calidad analgésica.

	Grupo		p-valor	Medicación		p-valor
	G0	G1		Remifentanilo	Fentanilo	
<b>30 min.</b>	69,39%	25,58%	0,00	65,00%	44,44%	0,10
<b>2 h.</b>	87,76%	62,79%	0,00	75,00%	76,39%	1,00
<b>8 h.</b>	93,88%	72,09%	0,00	85,00%	83,33%	1,00
<b>24 h.</b>	95,92%	79,07%	0,01	90,00%	87,50%	1,00
<b>48 h.</b>	95,92%	53,49%	0,00	90,00%	72,22%	0,14

**Tabla 5.2.2.10.1. Asociación de la ausencia del dolor junto con la medicación analgésica usada intraoperatoriamente estratificada por tiempo de seguimiento, según la presencia del catéter interfascial o no.**

*G0: Grupo sin CIF, G1: grupo con CIF; CIF: catéter interfascial Los resultados se muestran como porcentaje.*



# **DISCUSIÓN**



## 6. DISCUSIÓN

Una intervención quirúrgica es un acto médico encaminado a la solución de un problema de salud para generar un beneficio en el paciente. Sin embargo, para poder conseguir este objetivo se han de controlar alguna de las consecuencias deletéreas e inevitables de toda agresión quirúrgica, como es la presencia del dolor agudo postoperatorio.

El DAP figura como una de las mayores preocupaciones de los pacientes antes de cualquier intervención quirúrgica tal y como aparece reflejado en múltiples encuestas realizadas a los pacientes<sup>44,45,48,50,51</sup>. Además de esta valoración subjetiva por parte del paciente, debemos señalar que está suficientemente probado que un control deficiente del DAP provoca no solo el malestar o disconfort por parte del paciente, sino que además trae consigo otra serie de efectos indirectos. Entre ellos destaca el retardo en la movilización del paciente, con un mayor encamamiento, situación que incrementa el riesgo de infecciones intrahospitalarias. En definitiva, en presencia de dolor los postoperatorios son más lentos y con mayor número de complicaciones, aumentando con ello los días de hospitalización, así como los costes económicos. A la vez que se retrasa la reincorporación del paciente a sus actividades diarias, situación que se debe evitar.

Una vez puesta de manifiesto la relevancia del problema, comprenderemos de modo meridiano por qué el manejo del DAP ha sido tradicionalmente objeto de numerosos estudios e investigaciones, tratando de encontrar el método analgésico “ideal idóneo”. Es decir, aquel que consiga la nula presencia de dolor en el postoperatorio sin

presentar complicaciones o efectos adversos a posteriori y en ausencia de contraindicaciones para su uso. Desgraciadamente, hasta la fecha actual no se ha conseguido encontrar un sistema analgésico que cumpla en su totalidad las características antes mencionadas.

En la práctica diaria, uno de los métodos analgésicos que más se acerca a ese ideal es la analgesia epidural, por lo que se considera el “gold standard” de la analgesia postoperatoria en numerosas intervenciones quirúrgicas. Sin embargo, dicha técnica presenta algunas contraindicaciones (negativa del paciente, coagulopatía, trombopenia, shock séptico, cardiopatía severa,...) y se puede asociar a complicaciones, algunas de ellas graves (hematoma-absceso epidural, radiculopatías,...) derivadas del carácter invasivo de la propia técnica analgésica. Por tanto, una valoración menos optimista de esta técnica la aleja del método ideal, reforzando la necesidad de diseñar nuevos métodos analgésicos capaces de alcanzar la ausencia de dolor postoperatorio sin contraindicaciones y con presencia mínima de complicaciones.

En este contexto, elegimos como método analgésico a analizar en este trabajo de investigación la analgesia incisional, consistente en la infiltración de AL a través de un catéter colocado en la HQ.

Dicho método analgésico se ha venido utilizando desde principios del Siglo XX<sup>204,210,211,212,213,216,217</sup> en diferentes IQ, con eficacia analgésica demostrada, sin contraindicaciones aparentes y con mínimas complicaciones. Sin embargo, los resultados en diferentes tipos de intervenciones quirúrgicas (artroplastia de rodilla<sup>224,233,234,235</sup>, prostatectomía radical, cirugía de mama, histerectomía, cesárea<sup>229</sup>,

cirugía colorrectal abdominal<sup>209</sup>, colecistectomía,...) han sido contradictorios evitando la obtención de evidencia científica suficiente para preconizar y generalizar su uso. Entre todos los modelos quirúrgicos probados los mejores resultados se obtuvieron cuando las incisiones abdominales eran transversas e infraumbilicales, como sucede en las cesáreas, y en las histerectomías a través de la incisión de Pfannenstiel<sup>204</sup>.

Asimismo, una reciente revisión sistemática exhaustiva y metaanálisis<sup>220</sup>, sobre el control del dolor agudo postoperatorio, donde comparaban la infusión de AL vía epidural frente a la vía incisional, concluye, a pesar de la gran heterogeneidad de los estudios y de las cirugías estudiadas, que ambos métodos analgésicos son igual de importantes a la hora de favorecer una mejor calidad analgésica, junto con la disminución en la necesidad de opioides, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambas.

Estos resultados alentadores nos animaron al uso de este tipo de analgesia en nuestro modelo de paciente quirúrgico: aquel sometido a cirugía abdominal laparoscópica por cáncer colorrectal.

En los últimos años, la cirugía colorrectal ha experimentado un gran auge motivado por los grandes cambios que se han producido, tratando de alcanzar unos óptimos resultados con una menor agresión quirúrgica, dentro del concepto de cirugía mínimamente invasiva.

Por una parte, la implantación de la cirugía laparoscópica<sup>184,185,186,187</sup>, supuso evitar las grandes incisiones de la cirugía laparotómica que provocaban una mayor

agresión quirúrgica y, por tanto, mayor presencia de dolor que precisaba mayores necesidades analgésicas. Así, en cirugía laparoscópica las incisiones de asistencia (principalmente usadas para extracción de la pieza quirúrgica) son mayoritariamente transversas y de mucha menor longitud, lo que redundaba en una menor cuantía del dolor y menores requerimientos analgésicos.

Al mismo tiempo, la introducción del concepto ‘fast-track’ por Kehlet<sup>247</sup> hace más de 20 años, significó una auténtica revolución en el manejo perioperatorio de los pacientes, con participación activa del paciente y de todos los profesionales sanitarios implicados en los cuidados perioperatorios<sup>248</sup>. Así se lograron importantes beneficios, resumidos en una más rápida recuperación funcional, menor tasa de complicaciones y una menor estancia hospitalaria. Estos se lograban, no solo por los cambios realizados en la preparación preoperatoria y en las nuevas técnicas quirúrgicas, sino también por los cambios inducidos en el manejo postoperatorio donde tiene un papel principal el control del DAP<sup>249</sup>.

Finalmente, se ha reconocido al CCR como un importante problema de salud pública, situándose en segundo lugar en incidencia y mortalidad por cáncer en la mayoría de los países desarrollados, presentando una tendencia alcista. La alta incidencia y prevalencia del CCR, cuyo tratamiento más eficaz es la cirugía, genera tanto una gran repercusión económica como organizativa en nuestro sistema sanitario, tan mermado en los últimos años por una creciente austeridad. Por ello, son situaciones que están abocando en la búsqueda de alternativas frente a lo tradicional, que minimicen estos costes, con la disminución de los requerimientos médicos, junto con menores estancias hospitalarias.

Basándonos en todos estos factores, hemos creído que la valoración de un nuevo método analgésico basado en la analgesia incisional en un modelo de cirugía colorrectal laparoscópica por cáncer colorrectal era idónea para el desarrollo de esta tesis doctoral.

A la hora de diseñar el modelo de analgesia en nuestro trabajo de investigación analizamos exhaustivamente la bibliografía existente en la que se valoraban las distintas técnicas analgésicas y los factores patogénicos del DAP. Varios metaanálisis habían comparado la colocación de catéteres en la herida quirúrgica y la realización del bloqueo del plano transversal del abdomen (TAP) en diferentes tipos de cirugías, postulando que no sólo la herida en la pared abdominal sino también la extensión en la disección intra-abdominal, probablemente tuvieran un impacto en la generación del DAP<sup>216,250,251</sup>. En el postoperatorio los nervios tanto somáticos como autónomos, incluyendo las fibras aferentes del nervio vago abdominal, estarían involucrados en la vía "neuro-inmunohumoral" del dolor en las cirugías colorrectales<sup>252,253</sup>.

Además, la administración única de AL a través de un bloqueo del TAP en cirugía colorrectal parece no reducir el uso de opiáceos ni las puntuaciones del dolor en el postoperatorio aunque se observa una reducción de las náuseas y vómitos postoperatorios en cirugía abierta, pero no así en cirugía laparoscópica<sup>254</sup>. Estos estudios no informan de los resultados más allá de las 24 horas, por lo que la eficacia del bloqueo del TAP más allá del primer día del postoperatorio es desconocida.

Por todo ello, optamos por un modelo de analgesia incisional basado en la instilación de analgésico local a través de catéter, debatiendo dónde colocar el catéter

dentro de la herida quirúrgica (HQ) así como el tipo de catéter a utilizar, tal y como explicaremos de forma exhaustiva y detallada a continuación.

En la bibliografía se han descrito distintas localizaciones (entre las diferentes capas anatómicas) del catéter a nivel de la pared abdominal: subcutánea (entre aponeurosis de rectos y zona cutánea), preperitoneal (en la grasa preperitoneal, es decir, entre el peritoneo parietal y la fascia posterior transversa) e interfascial (sobre los rectos anteriores después de cerrar con sutura continua la fascia posterior/peritoneo, es decir, entre dicha aponeurosis y la aponeurosis anterior de los rectos). La calidad analgésica obtenida en cada caso ha sido diferente como veremos a continuación<sup>204,209,216,255</sup>.

Así, se ha observado de forma mayoritaria un aumento en la eficacia analgésica cuando se administra el AL en la zona interfascial en comparación con la zona subcutánea<sup>221,256</sup>. Así mismo, la analgesia en región interfascial reduce significativamente las necesidades de opioides en las primeras 24 horas principalmente junto con puntuaciones de dolor inferiores, comparada con la analgesia convencional en diferentes tipos de IQ con sus respectivas HQ, tal y como ha sido publicado por Gupta y cols.<sup>216</sup>. En un meta-análisis posterior, Ventham y Cols.<sup>254</sup> demostraron que la administración de AL través de un catéter en región interfascial tras realización de cirugía colorrectal laparoscópica, reduce significativamente los requerimientos de opioides a las 24 horas y 48 horas respectivamente, con puntuaciones de dolor inferiores frente a la analgesia estándar o frente a infundir placebo a través del catéter. Sin embargo, a pesar de la disminución en las necesidades de opioides postoperatorias, no lograron demostrar de forma significativa la eficacia de este tipo de analgesia en cirugía colorrectal abierta<sup>254</sup>.

En cuanto a la analgesia subcutánea, ésta produce una reducción del dolor menor que las localizaciones más profundas (interfascial,...). El selectivo bloqueo de los impulsos nociceptivos parietales, sin lograr el de los fasciales, musculares y peritoneales, parece ser la causa a esta disminución inferior del dolor en esta localización concreta<sup>221,257</sup>.

En 2008, Meltem y cols.<sup>256</sup> compararon la analgesia preperitoneal frente a la analgesia interfascial tras histerectomía abdominal sin obtener diferencias significativas. Sin embargo, se obtuvo un mejor control del DAP en el grupo de analgesia interfascial, tanto en la reducción del consumo de opioides como en las puntuaciones menores del dolor durante el postoperatorio. Más recientemente y siguiendo esta misma línea, en 2015, Fustran y cols.<sup>227</sup>, comparan la analgesia preperitoneal frente a la analgesia tradicional mediante opioides, en las primeras 48 horas del postoperatorio tras cirugía colorrectal tanto laparoscópica como laparotómica. Al igual que ocurría con el estudio de Meltem y cols.<sup>256</sup> se obtuvo un mejor control del DAP en el grupo de analgesia preperitoneal, tanto en la reducción del consumo de opioides como en la consecución de unas puntuaciones menores del dolor durante el postoperatorio. Sin embargo, sólo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en un subgrupo (consumo total de CLM a las 48 horas en cirugía colorrectal laparoscópica), probablemente debido a la heterogeneidad de los grupos y al pequeño tamaño de los mismos.

Recientemente, se ha publicado un estudio realizado en cirugía oncológica ginecológica, mediante vía laparotómica donde se realizaba una incisión amplia abdominal baja. En este trabajo, Chung y cols.<sup>230</sup> observaron una disminución en los requerimientos de opioides junto con mejores puntuaciones en la calidad analgésica

medida a través de la EVA en el grupo con infusión de AL a través de un catéter colocado en zona interfascial suprapéritoneal. Gracias a los resultados de dicho estudio, se puede ampliar las cirugías susceptibles de ser colocado dicho catéter, y no solo en las incisiones del tipo pfannenstiel o transversa, donde ya ha sido demostrada significativamente su eficacia analgesia.

Tras analizar lo publicado en la literatura y en base a los resultados observados, se eligió la región interfascial, como la zona a colocar del catéter en nuestro estudio. La existencia de dos tipos de incisiones (transversa y pfannenstiel), presentes en las IQ objetos de este trabajo, permitía la colocación del catéter a nivel interfascial. Asumimos la existencia de alguna diferencia entre ambas incisiones, debido a la diferente orientación de los distintos componentes musculo-tendinosos y nerviosos presentes en la zona, aunque sin capacidad de modificar la calidad analgésica conseguida durante el postoperatorio.

Además de la localización del catéter en la HQ, otro aspecto importante a tener en cuenta, son las características del propio catéter multiperforado, encargados de la administración del AL. Ya que la elección de uno u otro, puede hacernos variar la propia eficacia analgésica y por consiguiente el resultado óptimo esperado, al utilizar este método para el control del DAP.

Entre la variada bibliografía sobre dicho tema, encontramos que Campolo y cols.<sup>258,259</sup> realizaron un trabajo de investigación, donde compararon varios tipos de catéteres y una serie de variables como fueron las características del flujo, la distribución del AL mediante infusión continua o de forma intermitente (en bolos) y la

resistencia a la extracción (hasta la rotura) del mismo. Los cuatro modelos a estudiar fueron, PAINfusor de Baxter®, Soaker catéter de I-Flow®, Polymedic catéter de temena®, e Infiltralong de Pajunk®.

Como resultado más relevante, Campolo y cols.<sup>258,259</sup> observaron que en aquellos catéteres en los que el diámetro interno de salida del AL era más pequeño y la posterior longitud correspondiente a la sección de flujo era más grande (PAINfusor de Baxter®, Infiltralong de Pajunk®), se obtenía un flujo más homogéneo del AL en la irrigación de la pared abdominal, en comparación con aquellos con diámetro interno mayor y sección de flujo pequeña (Soaker catéter de I-Flow®, Polymedic catéter de temena®). Por otra parte, sobre las pruebas mecánicas que se realizaron sobre ellos, se demostró que se requiere una fuerza menor para estirar a los catéteres: Infiltralong de Pajunk® y Polymedic catéter de Temena®. Además, los catéteres con orificios de gran tamaño (catéter de I-Flow®, Polymedic catéter de temena®) se rompieron antes (es decir, a una elongación menor) que aquellos que presentaban orificios de menor tamaño (PAINfusor de Baxter®, Infiltralong de Pajunk®).

Para nuestro trabajo de investigación decidimos utilizar un catéter que nos proporcionase principalmente una mayor homogeneidad sobre la zona quirúrgica a tratar, para conseguir con ello una mayor eficacia analgésica, por lo que nos decantamos finalmente por el catéter Infiltralong de Pajunk®, dado que los resultados publicados hasta la fecha<sup>259,260,261</sup>, eran ligeramente más favorables para la utilización de dicho catéter.

Sin embargo, debemos recalcar que la falta de suficientes trabajos que evalúen la eficacia de los diferentes modelos de catéter impide concluir cuales son las características del catéter ideal.

Desde un punto de vista técnico, los catéteres se fijaron a la piel con puntos de aproximación (Steri-Strips® 3M), al igual que se describían en múltiples estudios presentes en la bibliografía. Gracias a su poder adhesivo más el refuerzo posterior sobre el mismo con un apósito, a priori hacen casi imposible su salida. Sin embargo, en nuestro estudio se produjeron dos salidas accidentales del CIF (una en el estudio piloto y otra en el definitivo) que supusieron la pérdida de dichos pacientes. Aunque el porcentaje es pequeño una posible solución a este inconveniente, es la fijación del catéter con puntos de sutura o incluso con grapas, todos ellos que puedan ser eliminados fácilmente tras la retirada del catéter normalmente a las 48 horas. Actualmente utilizamos un apósito transparente de alta adhesividad (Tegaderm® 3M) con buenos resultados.

La analgesia incisional se basa en la capacidad de los AL para modular la transducción periférica del dolor al disminuir la excitabilidad neuronal del asta dorsal, a través del bloqueo de los canales de sodio<sup>204</sup>. Además, la infusión repetida o continua de AL a nivel de la incisión quirúrgica disminuiría la actividad de las fibras C aferentes, lo que conduciría a una menor sensibilización central y periférica<sup>34,208</sup>. Sin embargo, los AL también son absorbidos por el sistema circulatorio desde el sitio de la inyección y, dependiendo de la dosis y velocidad de absorción del AL, pueden provocar efectos sistémicos sobreañadidos, como por ejemplo el efecto antiinflamatorio de la lidocaína<sup>210</sup>.

La eficacia de dicha técnica analgésica, depende principalmente del tipo de AL, pero hasta el momento han existido discrepancias a la hora de elegirlo. Para ello hay que tener presente que la elección del AL ideal, debe orientarse hacia aquellos de larga duración de acción, como la bupivacaina. La ropivacaina y la levobupivacaina tienen un perfil clínico similar a la bupivacaina, pero con una menor toxicidad y con un tiempo más prolongado en la duración del efecto analgésico<sup>219</sup>.

En un estudio publicado por Pujol E y cols.<sup>262</sup>, se compararon Levobupivacaina y Ropivacaina para analgesia postoperatoria tras bloqueo del nervio ciático y se objetivó que aunque el control del DAP era similar con ambos AL, se obtenía una mejor calidad analgésica en reposo (a concentraciones iguales), a través de la levobupivacaina. Además de esto, hay que tener en cuenta que el tiempo de instauración del bloqueo analgésico, fue prácticamente similar con ambos AL. En otro estudio de similares características, Fournier y cols.<sup>263</sup>, observaron que tras la infusión con Levobupivacaina, consiguió una mejor analgesia en el postoperatorio frente a la ropivacaina. En concordancia con estos resultados, Papagiannopoulou y cols.<sup>264</sup>, infiltraron con ambos AL en la HQ tras colecistectomía laparoscópica, objetivándose una mejor calidad analgésica tras Levobupivacaina frente a la Ropivacaina.

Ante estas evidencias, y dado que en nuestro hospital teníamos mayor experiencia en el manejo y utilización con Levobupivacaina para el control del DAP, decidimos utilizar este AL en nuestro trabajo de investigación. Tras la elección del AL y para lograr la mayor potencia analgésica sin alcanzar dosis tóxicas, se buscó cual sería la dosis ideal. Tras una exhaustiva revisión bibliográfica se constató la heterogeneidad de los trabajos publicados, tanto en lo referente a localización del catéter como al AL

empleado, tal y como lo confirma el metaanálisis recientemente publicado por Fustram y cols.<sup>204</sup>.

Basándonos en los datos publicados y en nuestra propia experiencia en el hospital, elegimos la concentración de levobupicaina al 0,25%, lo suficientemente alejada de la dosis tóxica. Además, nuestro entorno estaba perfectamente familiarizado con estas dosis a la hora de preparar los correspondientes infusores para otras indicaciones analgésicas, minimizando los posibles errores y los consecuentes efectos adversos.

La primera dosis de AL se administraba en forma de bolo en el propio quirófano, inmediatamente después de la colocación del propio catéter. De este modo, se consigue la impregnación del AL sobre las fibras nerviosas y que con ello, empiece a realizar su función inmediatamente después de la finalización de la cirugía, evitando o minimizando con ello la aparición del DAP en postoperatorio más inmediato. La cuantía de la dosis de este bolo variaba en función de los centímetros de longitud de la propia HQ, no superando los 10 ml de Levobupivacaina al 0,25% y siendo la dosis mínima del AL de 5 ml. Así, calculábamos la dosis total necesaria durante 48 horas, preparando el infusor para su posterior administración.

Finalmente nos planteamos si la eficacia analgésica es mayor a través de una infusión continua o intermitente del AL, no encontrándose en la bibliografía actual diferencias concluyentes<sup>216,221,222</sup>. Recientemente se han publicado dos estudios tratando de arrojar, sin éxito, una mayor claridad en este asunto. Por una parte, Campolo y Cols.<sup>259</sup> analizaron ambos ritmos de infusión, obteniéndose resultados muy similares,

aunque más homogéneos cuando se usaba la perfusión continua. Por otra parte, Sistla y cols.<sup>265</sup> demostraron la bonanza de la administración intermitente, si bien la compararon con una perfusión intravenosa de meperidina, lo que invalida parcialmente sus conclusiones.

Por todo ello, creemos que la administración continua del AL en HQ obtiene unos mayores beneficios en los pacientes que la administración en forma de bolos, ya que evita los picos y posteriores valles en las concentraciones plasmáticas de los fármacos, consiguiendo con ello una mayor estabilidad en la biodisponibilidad farmacológica. Además, y no mucho menos importante, reduce la carga de trabajo requerida por parte del personal sanitario encargado del cuidado del paciente (médico, enfermería,...). Por lo que optamos para nuestro trabajo de investigación por la infusión en modo continuo.

El principal objetivo de nuestro trabajo de investigación es conseguir un nivel de analgesia adecuado en el postoperatorio, por lo que poder cuantificar la calidad analgésica y el nivel del dolor debe ser prioritario. Conocida la enorme subjetividad y la gran variabilidad interindividual del dolor, es imprescindible utilizar herramientas previamente validadas y con una periodicidad determinada, que nos permitan una evaluación acertada y ajustada a los distintos momentos del DAP durante el postoperatorio del paciente.

La experiencia clínica muestra que en una escala de 0 a 10, valores en reposo inferiores a 3 indican una analgesia aceptable. Sin embargo, este valor no se puede considerar como un “estándar” para la evaluación del dolor en movimiento, para el cual

se debería establecer una cifra superior<sup>266</sup>. La valoración del dolor se ha de realizar de forma regular con intervalos adaptados al tipo de intervención y al método de analgesia, tal como describen Dauber y cols.<sup>267</sup>. En general se sugiere que se lleve a cabo cada 3 o 4 horas, respetando el sueño de los pacientes.

Así, a la hora de poder cuantificar la calidad analgésica, se optó en primer lugar por la utilización de la escala numérica verbal (ENV) en vez de la escala visual analógica (EVA), utilizada de forma mayoritaria en muchos trabajos. Siguiendo las conclusiones obtenidas por Díez y cols.<sup>268</sup> en 2011, creemos que existe una buena asociación entre la ENV y la EVA y un mayor grado de colaboración por parte de los pacientes, especialmente en aquellos pacientes de mayor edad. Esto último, nos facilitó la labor de recogida de los datos de valoración del dolor de los pacientes en el postoperatorio inmediato, ya que la totalidad de los mismos asimiló el funcionamiento de forma tan simple con dicha escala.

En cuanto a los momentos del análisis del dolor, la frecuencia fue mayor en las primeras 24 horas cuando la propia presencia del dolor se hace más notoria. Por ello, los intervalos de tiempo elegidos trataron de ser regulares (30 minutos, 2 horas, 8 horas 24 horas), evitando interferir con los periodos de descanso del paciente<sup>267</sup>. Analizando en primer lugar, el postoperatorio más inmediato (30 minutos, 2 horas), que es donde la intensidad se hace más presente debido a la cercanía en el tiempo de la agresión quirúrgica, para seguir cuantificándolo a las 8 horas y 24 horas correspondientes. Para finalizar la cuantificación del dolor, se valoró a las 48 horas tras finalización de la IQ, siendo normalmente ya de menor cuantía el DAP e incluso ausente en muchos pacientes.

Además de utilizar la ENV para cuantificar el dolor, se ha cuantificado la cantidad de CLM requerida por parte del paciente. A pesar de que esta medida no es totalmente objetiva, con ella puede expresarse de modo aproximado la presencia del dolor y la vivencia del mismo por el paciente en forma de requerimientos analgésicos adyuvantes.

Además, gracias a la *patient controlled analgesia* (PCA) se podía contabilizar no solo los bolos de CLM administrados, sino también el número de bolos que fueron demandados, ya que a veces la intensidad del dolor era tal que la demanda de bolos superaba la dosis máxima administrable, determinada ésta para evitar la aparición de los efectos adversos por acumulación de CLM. Por lo que la relación de los bolos demandados se aproximaba más aún si cabe a lo que el paciente expresaba con la presencia de dolor en el postoperatorio. Los intervalos y frecuencia utilizados para contabilizar el consumo de CLM, fueron los mismos que para la ENV, evitando interferir con ello las horas de descanso y disminuyendo las molestias ocasionadas a los pacientes<sup>267</sup>.

Los dos métodos utilizados para valorar el DAP son complementarios y han tratado de dotar al método de mayor objetividad y poder cuantificar más exacto la eficacia del procedimiento analgésico.

Antes de finalizar el análisis crítico en nuestro modelo de investigación, debemos recordar que la utilización de un nuevo método analgésico deberá acompañarse no solo de una mejora en la cuantificación del dolor sino también de una ausencia de complicaciones derivadas de su uso. Por este motivo tratamos de reflejar y

cuantificar aquellas posibles complicaciones a nivel de la HQ derivadas del uso del propio catéter interfascial, las derivadas del uso del AL y las secundarias al uso de CLM como analgésico de rescate durante el postoperatorio.

Si lográsemos un mejor control de dolor sin complicaciones, esto debería reflejarse en un postoperatorio más cómodo por el paciente con una recuperación funcional más rápida y una estancia hospitalaria más corta. Por este motivo hemos cuantificado el momento de aparición del peristaltismo intestinal y la estancia media hospitalaria.

La trascendencia de estas variables y su relación con el método de analgesia serán convenientemente analizadas más adelante, cuando realicemos una discusión más pormenorizada de los resultados.

Para finalizar en el análisis metodológico, comentar que si durante toda esta exposición hemos tratado de dejar claro que el objeto primordial es poder lograr un mayor confort y bienestar del paciente durante el postoperatorio de cirugía colorrectal laparoscópica, parece obligado a la vez que necesario, el tener un conocimiento directo del propio paciente preguntándole directamente, a través de encuestas que reflejen el grado de satisfacción global durante su estancia. Habitualmente se trata de preguntas sencillas con respuestas múltiples y cerradas, que puedan ser comprendidas por cualquier paciente, indistintamente del nivel de estudios o grado cultural que tenga, realizadas antes de ser dado de alta del hospital. A pesar de tratarse de un cuestionario corto y sencillo, facilita una gran información, a veces casi comparable a la obtenida por los propios resultados.

En nuestro trabajo no solo se realiza esta encuesta, sino que tras el alta se les hacía un seguimiento posterior para valorar, por la posible persistencia o no del DAP. Tras consentimiento previo, informado y firmado por parte del paciente se les contactaba vía telefónica realizando una serie de preguntas sencillas y concisas, consiguiéndose averiguar la existencia o no de dolor sobre la HQ, además del tratamiento farmacológico utilizado con la intención de disminuir su intensidad o directamente eliminarlo. Dichas encuestas telefónicas se realizaban de forma periódica y consecutiva a los 3 meses, 6 meses y 12 meses respectivamente, siempre y cuando el dolor se mantuviese presente. Todo esto se realizó siguiendo el modelo de cuestionario de Lavand'Homme y cols.<sup>242</sup>, que ha sido reproducido hasta el momento por diversos trabajos con características muy similares al nuestro, consiguiendo interesantes y productivos resultados.

El objetivo principal con la realización de estas encuestas, no era otro más que intentar averiguar a largo plazo, la posible cronicidad del dolor en la HQ tras la IQ y si el método analgésico utilizado hacía variar esta posibilidad. Este es un problema que en muchas ocasiones pasa desapercibido, ya que tras el alta hospitalaria normalmente no se realiza seguimiento específico (desde el punto de vista analgésico) a los pacientes.

Generalmente no se ha cuestionado si las molestias o presencia de dolor sobre la HQ, que tantas veces se presenta a corto-medio plazo en el postoperatorio, pueda verse modificado por haber realizado una actuación o tratamiento analgésico diferente durante el acto quirúrgico. A pesar de la dificultad en poder probar esto, debido a los múltiples factores externos que puedan presentarse a lo largo de todo el postoperatorio y provoquen la modificación en la aparición e intensidad del dolor, debiéramos ser

capaces de cuantificar su presencia para intentar buscar nuevas fórmulas que hagan desaparecer dicho dolor o por lo menos disminuirlo a su mínima expresión.

Tras la presentación del tema y modelo a implantar derivado de una revisión exhaustiva y rigurosa de la literatura publicada durante los últimos años sobre la existencia de las distintas modalidades en el control del DAP, nos centraremos principalmente en la variedad analgésica objeto de nuestro trabajo de investigación y que consiste en la infiltración de AL a través de un catéter en HQ.

Una vez decidido el modelo de analgesia y las variables resultado a analizar en nuestro trabajo de investigación, la ausencia de similitudes con la bibliografía existente nos exigió la realización de un estudio piloto. Fue diseñado tratando de objetivar la fiabilidad y reproducibilidad del modelo cuantificando simultáneamente la bonanza del mismo.

Como técnica quirúrgica se eligió la colectomía derecha laparoscópica al tratarse de un procedimiento realizado con frecuencia y muy estandarizado minimizando la variabilidad dependiente del equipo quirúrgico. Al tratarse de un estudio piloto el tamaño de la muestra fue pequeño, pero ambos grupos fueron homogéneos y gracias a la aleatorización, totalmente comparables entre sí.

Durante el desarrollo del mismo, se pudo objetivar la relativa facilidad técnica con la que se colocaron los catéteres interfasciales así como la idoneidad de los momentos elegidos para valorar las variables resultado. Es muy importante mencionar

que no se objetivaron complicaciones o efectos adversos derivados de la técnica analgésica.

El análisis de las cualidades analgésicas del catéter interfascial mostró tanto un menor consumo de CLM, como un nivel de dolor más bajo en la ENV validando de este modo de forma provisional nuestro modelo y los objetivos planteados.

La obtención de estos resultados prometedores permitió el envío de varias comunicaciones iniciales, a las distintas comunidades científicas relacionadas con la analgesia del DAP (XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del dolor, celebrado del 7-9 Marzo de 2013 en Málaga, X Congreso de la Sociedad Española del Dolor, celebrado del 10-13 Abril de 2013 en Granada), obteniendo el beneplácito de las mismas y con ello apoyando el desarrollo de este proyecto de investigación en un ámbito mucho más ambicioso: otras técnicas quirúrgicas.

Antes de empezar en profundidad y discutir los correspondientes resultados obtenidos en las variables resultado, debemos destacar que ambos grupos de estudio han sido totalmente homogéneos en su formación, eliminando la variabilidad secundaria a los factores dependientes del paciente y de la técnica quirúrgica.

Diferentes estudios<sup>194,269,270</sup> han enfatizado en la importancia que el sexo, la edad, el IMC o la situación médica basal previa a la IQ, puedan tener en la evolución del DAP. En nuestro modelo no existen diferencias entre el grupo con catéter

interfascial y el que no lo lleva cuando analizamos estas variables socio-demográficas, eliminando el sesgo que pudiera originar.

Del mismo modo, para corroborar y certificar la homogeneidad entre ambos grupos a estudio, se recogen los datos clínicos pertenecientes al CR-POSSUM<sup>244,245,246</sup>, no encontrándose diferencias significativas entre los dos grupos, eliminando con ello el posible sesgo de selección. Dicho sistema, el Physiological and Operative Score for the en Umeration of Mortality and morbidity (CR-POSSUM), pretende cuantificar la probabilidad de morbi-mortalidad postoperatoria a posteriori, tras cirugía colorrectal por causa neoplásica a través de la recogida de una serie de variables tanto fisiológicas como quirúrgicas<sup>245,271,272,273</sup>.

Desde el punto de vista quirúrgico, dentro de la cirugía colorrectal laparoscópica, el tipo de IQ practicada (colectomía derecha, colectomía izquierda, sigmoidectomía, resección anterior de recto), es similar entre ambos grupos de estudio, dotando de mayor homogeneidad a la muestra.

En este tipo de cirugía, la escasa cuantía de la afectación peritoneal genera un menor DAP<sup>252,253</sup>. La reproductibilidad de las mismas, permite una cierta reducción de la heterogeneidad frente a otras IQ, como por ejemplo resecciones hepáticas o cesáreas, en las que tanto la extensión de la herida abdominal como la agresión peritoneal son muy distintas, provocando variaciones en el DAP<sup>218</sup>.

Tampoco el estadio tumoral del cáncer colorrectal ha diferido entre ambos grupos, predominando los tumores en estadios I y II (T<sub>1</sub> T<sub>2</sub>, N<sub>0</sub>) (T<sub>3</sub> T<sub>4</sub> N<sub>0</sub>, T<sub>1</sub> N<sub>1a</sub>), fiel

reflejo de nuestra situación socio sanitaria actual, ya que nos hayamos inmersos en el programa de cribado de detección precoz de cáncer colorrectal puesto en marcha por Osakidetza – Servicio Vasco de Salud<sup>274,275</sup>.

Centrándonos en aspectos estrictamente quirúrgicos debemos recordar que en el momento de realizar este trabajo de investigación, las anastomosis se realizaban de manera extracorpórea en las colectomías derechas, de manera variable en las colectomías izquierdas e intracorpóreas en las sigmoidectomías y resección anterior recto, de modo que eran necesarias incisiones de extracción de las piezas quirúrgicas utilizadas como incisiones de asistencia para realizar o facilitar las anastomosis digestivas. Así, las incisiones de asistencia utilizadas mayoritariamente han sido transversas derechas para las colectomías derechas y pfannenstiel en el resto. La distribución del tipo de incisión y la longitud de la misma, fueron homogéneas en ambos grupos y este factor no fue determinante en el nivel de dolor a pesar de que desde un punto teórico la propia localización y orientación de la incisión podría provocar diferentes alteraciones en las fibras aferentes conductoras de la nocicepción provocando con ello diferente percepción del dolor<sup>3,4,7</sup>.

Otros factores técnicos que podrían interferir con el nivel de dolor durante el postoperatorio también fueron analizados. El número de trócares y tamaño de los mismos, así como la longitud de la incisión de extracción / asistencia, no mostraron diferencias entre el grupo control y el grupo con catéter interfascial y, por lo tanto, no modifican los resultados obtenidos.

Asimismo, la técnica de cierra (sutura continua / puntos sueltos) de la incisión de asistencia / extracción y la técnica de anastomosis digestiva (manual / mecánica, termino-lateral / termino-terminal / latero-lateral) fueron también homogéneos entre ambos grupos.

La duración de la IQ fue parcialmente variable relacionada con las diferentes técnicas quirúrgicas, complejidad del paciente-tumor y la experiencia del equipo quirúrgico, sin que por ello se mostraran diferencias entre los dos grupos de estudio. También cuantificamos las pérdidas hemáticas durante la IQ sin obtener diferencia entre ambos grupos.

Desde un punto de vista de la técnica anestésica, esta ha sido homogénea en todos los pacientes, si bien las preferencias del anestesista han dotado de variabilidad al fármaco opioide utilizado intraoperatoriamente. Así, en la mayoría de las cirugías se utilizó fentanilo, mientras en el resto remifentanilo. Desde un punto de vista teórico, dada su diferente farmacodinámica<sup>276</sup>, potencia y duración del efecto analgésico, era probable su influencia en el DAP, sobre todo en las primeras horas del postoperatorio.

Por una parte, la potencia analgésica del remifentanilo es ligeramente superior a la del fentanilo, con una relación de 1-2 veces mayor<sup>276</sup>. Por otra, la duración del efecto del fentanilo es de unos 30-45 minutos tras el cese de su administración (dependiendo de la variabilidad interindividual), mientras que la acción del remifentanilo es muy reducida, ya que finaliza prácticamente de inmediato, una vez que se deja de administrarlo.

El análisis estadístico referente al porcentaje y distribución de uno y otro fármaco en los dos grupos de estudio no mostró diferencias significativas, por lo que se mantiene la homogeneidad de la muestra y no debiera influir en los resultados objeto de análisis. De todos modos, al final de la discusión se realizará un análisis crítico de la posible influencia del analgésico opioide utilizado en el DAP dentro de cada grupo de estudio.

Finalmente fueron 92 pacientes los que formaron parte del trabajo de investigación, no encontrándose diferencias significativas dentro de los datos sociodemográficos y situación basal previa a la cirugía entre ambos grupos, es decir, podemos considerar ambos grupos (tanto el G0 como el G1) como homogéneos.

Además de la homogeneidad existente en ambos grupos, se puede observar que el paciente tipo de nuestra muestra, es decir, aquel que se representa en mayor proporción indistintamente del grupo al que pertenecía, corresponde a un varón de 65 años, con un IMC de 26 junto con un riesgo ASA tipo II, más una situación basal tanto cardiológica como respiratoria sin descompensación alguna, junto con parámetros analíticos (urea, sodio, potasio, hemoglobina, leucocitos) y clínicos (TAS, FC, Glasgow) todos ellos en valores dentro de la normalidad.

Tras dejar constancia en nuestro trabajo de investigación de una forma razonada y demostrada, de que la muestra de pacientes valorada en ambos grupos de estudio es homogénea y prácticamente idéntica, a continuación trataremos de analizar y discutir los resultados obtenidos.

Para poder evaluar la eficacia de la utilización del catéter interfascial para la analgesia postoperatoria se midieron, durante las primeras 48 horas, la presencia e intensidad del dolor mediante la ENV y el consumo del CLM.

Antes de analizar pormenorizadamente y discutir nuestros resultados, debemos recordar que en nuestro modelo, las IQ se realizaban mediante técnicas laparoscópicas con pequeñas incisiones de asistencia lo que supone de modo global un menor DAP y un descenso progresivo del mismo durante las primeras horas y días del postoperatorio<sup>187,277,278</sup>. Sin embargo, durante esta primera fase del postoperatorio es necesaria la administración de analgésicos, siendo práctica habitual la analgesia intravenosa en la que los fármacos opioides mayores son utilizados asiduamente. En nuestro modelo en todos los casos se administra la misma dosis de metamizol intravenoso, siendo la administración del CLM la variable a cuantificar.

Cuando analizamos en qué número de pacientes hemos logrado un postoperatorio con ausencia de dolor (situación ideal), los portadores del catéter interfascial son mayoría. Del mismo modo, analizando los diferentes momentos del postoperatorio es a los 30 minutos y a las 2 horas del mismo cuando las diferencias son mayores entre los dos grupos de estudio, mostrando la eficacia del catéter interfascial en el control óptimo del dolor en el postoperatorio inmediato.

La administración del bolo de AL inmediatamente antes de finalizar la IQ, y por tanto despertar del paciente, más el inicio de la infusión de forma continua del AL parecen la justificación de esa eficacia precoz. Dicha afirmación se debe a la idea de que la analgesia “pre-emptive” surge a partir del concepto de plasticidad neuronal, por el

cual ante un estímulo nociceptivo las neuronas sufren cambios en su función, estructura y perfil neuroquímico<sup>24</sup>.

Este control del dolor se lograría gracias al bloqueo de las fibras nerviosas aferentes a nivel de la HQ, responsables de parte del DAP. El bloqueo de las vías aferentes del peritoneo parietal puede reducir la sensibilización de las neuronas del asta dorsal, creando un efecto analgésico postoperatorio que puede durar más que la duración de la propia infusión (> 48h). Datos recientes en estudios con animales han demostrado que el dolor parietal puede sensibilizar las neuronas de la médula espinal produciendo dolor visceral a nivel colónico. Por tanto, no se puede excluir que el bloqueo del dolor parietal, pueda contribuir a una modulación del componente visceral del dolor<sup>209</sup>.

Además, la infusión repetida o continua de AL a nivel de la incisión quirúrgica disminuiría la actividad de las fibras C aferentes, lo que conduciría a una menor sensibilización central y periférica<sup>34,208</sup>. Sin embargo, los AL también son absorbidos por el sistema circulatorio desde el sitio de la inyección y, dependiendo de la dosis y velocidad de absorción, pueden provocar efectos sistémicos añadidos, como por ejemplo el efecto antiinflamatorio de la lidocaína<sup>210</sup>.

Si además de valorar de un modo absoluto (ausencia / presencia) el DAP, lo hacemos numéricamente mediante la ENV, nuevamente obtenemos mejores resultados en el grupo portador del catéter interfascial. Para ello, hemos clasificado la presencia del DAP, como leve (1-3), moderado (4-6), severo (7-10) y ausente (0), comprobando que cuando existe dolor ( $ENV \geq 1$ ), los pacientes portadores del catéter interfascial padecían mayoritariamente dolor leve y nunca alcanzaban un dolor severo. Por el contrario, los

pacientes del grupo control, presentaban una mayor variabilidad con frecuencia de dolor leve y moderado de modo mayoritario, alcanzando el dolor severo ocasionalmente en el postoperatorio inmediato (a los 30 minutos y 2 horas).

De nuevo la analgesia mediante catéter interfascial se muestra eficaz para el control del DAP y, aunque no consigue eliminar completamente el dolor en todos los pacientes, aquellos que lo padecieron lo hicieron de modo leve, lo que en muchas ocasiones podría describirse como la presencia de una simple molestia, sin llegar a la calificación de dolor. Esta situación, cercana a lo que podría definirse como el ideal postoperatorio, permite al paciente una temprana movilización y una recuperación funcional mucho más rápida.

Finalmente, el análisis en las puntuaciones medias obtenidas en la ENV durante las primeras 48 horas, ha mostrado unos valores más elevados en el grupo sin catéter interfascial, doblando prácticamente las puntuaciones obtenidas a lo largo de las 48 horas del seguimiento durante el postoperatorio, mostrando un claro paralelismo y refrendando con lo mencionado en los párrafos anteriores.

Tal y como hemos comentado previamente hemos analizado el consumo de CLM para valorar la eficacia de nuestro modelo de analgesia. El número de bolos del CLM (2 mg = un bolo) demandados por el paciente ha sido significativamente mayor en el grupo control a lo largo de todo el periodo que ha durado el estudio. En el grupo portador de catéter interfascial las demandas de CLM fueron inferiores a 2 mg (un bolo), niveles tan bajos que teóricamente justificarían el uso de un AINE

complementario o un opioide menor para alcanzar la eficacia analgésica requerida, evitando el uso del CLM.

Las PCA utilizadas en nuestro estudio están provistas de un mecanismo de control que limitaba, por cuestiones de seguridad, el número de bolos administrados a pesar de ser requeridos o demandados por parte del paciente, evitando una hipotética sobredosificación del CLM, junto con los correspondientes efectos adversos provocados por su consumo.

Cuando analizamos el número de bolos administrados las diferencias entre los dos grupos de estudio se mantenían, demostrando la eficacia analgésica del catéter interfascial. Del mismo modo, el análisis del consumo medio en miligramos del CLM a lo largo del postoperatorio, ha mostrado idéntico resultado: los pacientes portadores de catéter interfascial consumen menos CLM que en el grupo control.

Tratando de sintetizar los argumentos y afirmaciones hechas hasta ahora, podemos enunciar que la infusión continua de un AL a través de un catéter interfascial mejora la calidad analgésica en las primeras 48 horas del postoperatorio expresada a través de la ENV y disminuye con ello de modo muy evidente las necesidades de opioides a lo largo de dicho periodo.

Tras una exhaustiva búsqueda bibliografía, destacan varios trabajos donde ensalzan las bondades de la infusión de AL en HQ<sup>209,224,229,233,234,235</sup>. Pero debido a la heterogeneidad de los mismos, nos centraremos en comentar dos metaanálisis.

Por un lado, en un metaanálisis publicado por Gupta y cols.<sup>216</sup>, se comunica que las técnicas de infiltración con AL, en comparación con la administración de placebo, se asocian con una reducción significativa de las necesidades de CLM a las 48 horas. Además, las puntuaciones del dolor a través de la ENV, tienden a ser más bajas con resultados estadísticamente significativos tanto en reposo como en movimiento a lo largo de todo el seguimiento intrahospitalario (48 horas). A diferencia de nuestra investigación, en dicho trabajo destaca la gran variabilidad de IQ consultadas, con grandes diferencias entre ellas, así como la falta de calidad metodológica de alguno de los artículos analizados (no aleatorización, falta de protocolos homogéneos) penalizando en parte los resultados e imposibilitando sacar grandes conclusiones.

Por otra parte, en un meta-análisis posterior, Ventham y Cols.<sup>254</sup> demostraron que la administración de AL en cirugía colorrectal laparoscópica reduce de forma significativa, los requerimientos de opioides a las 24 horas y 48 horas respectivamente, con puntuaciones de dolor inferiores frente a la analgesia estándar o infundiendo un placebo a través del catéter. Dichos resultados, se asemejan a los nuestros reforzando las magníficas cualidades de la analgesia interfascial. Pero cabe destacar, que en los trabajos incluidos en dicho metaanálisis, la infusión de AL no se realizaba de una forma reglada, sino que existía una gran variabilidad, tanto en la zona de infusión (región interfascial, región preperitoneal,...) como la forma de realizarlo (a través de la realización de un bloqueo del plano del transverso del abdomen).

La homogeneidad de nuestra muestra, tanto en las técnicas quirúrgica y anestésica, y la significación de nuestros resultados dotan de mayor veracidad y rigor científico a las conclusiones obtenidas.

Además de poner de manifiesto la eficacia analgésica de esta técnica, es imprescindible valorar su inocuidad, es decir, si han existido complicaciones derivadas del uso tanto del catéter interfascial como del propio AL infundido.

Aunque la utilización de los anestésicos locales a través de catéteres en las HQ, es cada vez más frecuente, la posibilidad de favorecer una infección en la HQ, es uno de los factores que ha limitado su empleo. Por este motivo, la mayoría de los estudios que valoran la efectividad de estas técnicas analgésicas, analizan la frecuencia de infección en el sitio quirúrgico.

El traumatismo que favorece la respuesta inflamatoria, el edema secundario a la infusión del líquido anestésico que dificultaría la perfusión tisular y la posibilidad de realizar un inóculo bacteriano durante la manipulación del sistema son factores que teóricamente favorecerían la infección de HQ en estos casos.

Otros autores han teorizado que la infusión de AL en la HQ, reduciría la adhesión de neutrófilos al endotelio, disminuyendo las respuestas inflamatorias y disminuyendo en riesgo de infección<sup>209,279,280</sup>.

Sin embargo, en la mayoría de los estudios publicados no muestran incrementos en las tasas de infección en HQ<sup>204,209,265,280,281</sup>. Así, Loro Represa y cols.<sup>282</sup> en un modelo de cirugía torácica y abdominal, no encuentran una mayor tasa de infección en el sitio quirúrgico. Igualmente Lluís y cols.<sup>283</sup> tampoco objetivaron una mayor incidencia de infección en un modelo donde se incluyeron diferentes cirugías laparotómicas abdominales.

En nuestro trabajo, solo se produjeron tres casos de infección en HQ durante el ingreso hospitalario, no observándose diferencias significativas entre los grupos portadores o no de catéter interfascial. La implantación del catéter interfascial manteniendo unas rigurosas normas de asepsia y antisepsia como las que se siguen en quirófano, la estanqueidad del sistema y el hecho de que el catéter solo permanezca durante 48 horas, son algunos de los factores que, en nuestro caso, creemos que estarían implicados en la ausencia de un incremento de la infección en HQ.

Asimismo, ocasionalmente se han descrito la presencia de hematomas secundarios al uso de catéteres en la HQ implicándose el traumatismo local y la posterior vasodilatación inducida por los AL como los factores predisponentes<sup>284,285</sup>. Aun así, cabría la posibilidad de la existencia de otros factores, desconocidos hasta ahora, necesitando para ello una mayor investigación sobre el tema.

En nuestro trabajo, un paciente en cada grupo presentó hematoma en la HQ sin que, por tanto podamos relacionar el uso del catéter interfascial con la presente complicación.

Otro aspecto a tener en cuenta es la posible toxicidad derivada de la posible absorción sistémica del AL<sup>210</sup>. La toxicidad sistémica por AL tiene un amplio espectro de manifestaciones, que van desde síntomas prodrómicos (tinnitus, agitación, sabor metálico, disartria, adormecimiento perioral, confusión, obnubilación y mareo) hasta convulsiones, depresión del sistema nervioso central y coma, paro respiratorio, hipotensión, arritmias ventriculares y por último, paro cardíaco<sup>286</sup>. Una búsqueda

bibliográfica exhaustiva sobre este aspecto en los modelos de control del DAP, no ha encontrado publicaciones en este sentido.

Analizando diversos estudios en los que se midieron los niveles plasmáticos de AL infundidos de una manera continua tras resección de colon por neoplasia, en ninguno de los casos se llegó a la concentración mínima tóxica<sup>287</sup>, analizada como concentración plasmática libre de AL. Cabe recordar que el AL que pasa a la circulación sistémica, rápidamente se une a la  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida plasmática<sup>210,288</sup>. En nuestro estudio no objetivamos ningún evento relacionado con la toxicidad del AL, si bien no se realizó ningún estudio específico.

El uso del CLM como analgésico postoperatorio está ampliamente difundido dada su elevada eficacia. Sin embargo, son numerosas las complicaciones asociadas a sus efectos secundarios<sup>289</sup> motivo por el que tratamos de disminuir su utilización durante el postoperatorio.

En nuestro estudio, como hemos explicado anteriormente, el grupo de pacientes sin catéter interfascial han necesitado un consumo más elevado de CLM y, por tanto, la posibilidad de presentar complicaciones derivadas de su uso será más elevada. Antes de analizar y discutir los hallazgos, también debemos recordar que nuestros pacientes han sido sometidos en todos los casos a cirugía con resección colorrectal, de modo que la presencia de síntomas digestivos (nauseas, vómitos, íleo) y urinarios (retención aguda de orina) no pueden ni deben ser achacados exclusivamente al uso de opioides en el postoperatorio. Sin embargo, dado que los dos grupos de estudio han sido homogéneos,

hemos comparado la presencia de los hipotéticos efectos secundarios del CLM entre ambos grupos.

El análisis del grado de sedación del paciente, como posible reflejo del efecto del CLM a nivel del SNC, no mostró diferencias significativas entre ambos grupos en nuestro estudio, si bien en el grupo sin catéter interfascial existió una mayor proporción de pacientes con tendencia al adormecimiento. Probablemente las dosis consumidas de CLM no hayan sido lo significativamente elevadas como para poner de manifiesto este efecto secundario.

En cuanto al prurito postoperatorio, tres pacientes del grupo control lo presentaron, frente a ninguno del grupo con catéter interfascial, generando únicamente cierto discomfort en estos pacientes, aunque sin provocar mayores repercusiones sistémicas.

En ambos grupos, únicamente un paciente presentó retención aguda de orina tras retirar la sonda urinaria que portaban desde el intraoperatorio sin poder relacionarlo, por tanto, con el consumo del CLM.

El análisis de los síntomas digestivos nos muestra que la incidencia de náuseas y vómitos ha sido mayor en el grupo sin catéter interfascial, tanto en el número de pacientes con estos síntomas, como en la intensidad y frecuencia de las náuseas. Sin embargo, las diferencias no fueron significativas y por tanto, no imputables a priori al consumo de CLM.

La reaparición del peristaltismo intestinal es uno de los grandes hitos con más trascendencia en el postoperatorio tras cirugía digestiva. Considerada como una señal inequívoca de la recuperación funcional del paciente, es un dato de buena evolución postoperatoria que nos permite progresar de forma adecuada en los cuidados postoperatorios.

Es sobradamente conocido que el consumo de CLM induce un enlentecimiento del peristaltismo intestinal, retrasando la recuperación postoperatoria del mismo o induciendo la parálisis si éste estaba presente. Este enlentecimiento de la función peristáltica intestinal se relaciona directamente con un aumento de la morbilidad postoperatoria y en una mayor estancia media.

Por este motivo hemos realizado en nuestro trabajo un estudio pormenorizado a las 8 horas, 24 horas y 48 horas del postoperatorio. En todos los momentos estudiados los pacientes con catéter interfascial (y por tanto con menores dosis de CLM) mostraron mayor presencia de peristaltismo intestinal, alcanzando significación estadística. Esta diferencia fue mayor a las 24 horas coincidiendo con el momento de máximo consumo del CLM, reforzando la asociación entre consumo de CLM y retardo del peristaltismo intestinal, lo que concuerda con lo publicado por Miaskowski<sup>290</sup> o por Carroll y cols.<sup>291</sup>, citas destacadas entre la numerosa bibliografía que hace referencia a dicha asociación<sup>292</sup>.

Como hemos señalado en los resultados, también se cuantificó la presencia o no de dolor a nivel de hombro en el postoperatorio de nuestros pacientes. La propia cirugía laparoscópica trae consigo efectos beneficiosos sobre el paciente, ya comentados

anteriormente, pero la presencia de neumoperitoneo induce numerosas alteraciones en el paciente, tanto durante el intraoperatorio como en el postoperatorio. Dentro de este último periodo, lo más notorio es la presencia de dolor a nivel del hombro, que llega a ser tan molesta, que requiere tratamiento.

De momento no se sabe con exactitud su etiología, existiendo varias teorías en su patogenia<sup>293</sup>. Para algunos autores, el dolor de hombro postoperatorio se produce como consecuencia de un efecto colateral en la utilización del CO<sub>2</sub> como gas que distiende la cavidad abdominal, ya que por una parte ocasiona una irritación peritoneal directa, por otra parte, su temperatura y falta de humedad<sup>294</sup> favorecerían la aparición de este tipo de dolor junto con los cambios bioquímicos producidos por el CO<sub>2</sub> a nivel peritoneal, reflejado en una acidosis peritoneal. Para otros autores, la fisiopatología y su frecuencia van a depender de factores inherentes al paciente como es su estado emocional y afectivo<sup>295</sup>. Otros en cambio, responsabilizan directamente del dolor a la tracción excesiva sobre el ligamento redondo del hígado, así como al estiramiento excesivo de las fibras musculares diafragmáticas como consecuencia de cualquier gas que se emplee para lograr el neumoperitoneo<sup>296</sup>. Otra teoría refiere que el CO<sub>2</sub> utilizado para distender la cavidad abdominal irrita el nervio frénico que pasa por el diafragma, el cual comparte inervación con partes del hombro, causando un dolor referido sin haber lesión directa en el hombro.

A pesar de que este dolor no sea causa directa de la propia IQ, es conveniente su análisis y seguimiento posterior. Debido principalmente a que la aparición del mismo, pueda enmascarar el principal causante del DAP, y que no es otro que el que se produce por la manipulación e incisión quirúrgicas. En nuestro estudio fueron pocos los

pacientes que presentaron específicamente este tipo de dolor y se distribuyeron de forma homogénea entre las dos series, de modo que no han interferido en nuestras variables resultado.

Finalizando la discusión de las variables resultado, analizaremos los datos obtenidos sobre la estancia media. Los pacientes sometidos a cirugía colorrectal laparoscópica y que recibieron analgesia postoperatoria clásica tuvieron una estancia media de 8,20 (+/- 4,5) días, acorde con los datos publicados por otros autores cuando se aplica de manera laxa un protocolo en fast-track<sup>297,298,299</sup>.

Cuando hemos utilizado un catéter interfascial para el control del DAP, la estancia media disminuye globalmente casi un día, alcanzando diferencias estadísticamente significativas. Como posibles justificaciones de esta menor estancia podemos señalar un inicio más precoz del peristaltismo intestinal y de la tolerancia digestiva, una movilización más precoz de los pacientes y, por tanto, un cumplimiento más rápido de los criterios de alta.

Otros autores también han comunicado que la reducción en las necesidades potenciales de CLM pueden ser responsables de un tiempo más corto para la reanudación de la dieta oral (medio día), comunicando una reducción en la estancia hospitalaria (3/5 de un día) en el grupo con administración de AL, frente a la analgesia convencional. Sin embargo, estos resultados en la mayoría de los estudios tienen una distribución asimétrica, lo que dificulta extraer conclusiones significativas<sup>254</sup>.

Independientemente de qué factor tenga más peso, la estancia media es un buen parámetro para valorar el transcurso postoperatorio de un paciente y en nuestro caso podemos afirmar que una menor estancia media es reflejo de una más rápida recuperación funcional y un mayor confort del mismo. No debemos olvidar además que una estancia media más prolongada, se asocia a un aumento de la morbilidad postoperatoria, reduciéndose este riesgo cuando usamos un catéter interfascial, tal y como tratamos de demostrar.

Finalmente, aunque no es el objetivo de este trabajo, la menor estancia media supone un menor gasto económico que compensa con creces el coste del catéter interfascial. Generalmente el apartado económico se traslada a un segundo plano, priorizando sobre el resto la calidad asistencial sanitaria al paciente. Pero no tenemos que obviar que los recursos económicos son limitados, y por tanto hacer hincapié en un modelo racional, que sepa aprovechar al máximo los recursos disponibles, sin que por ello se vea mermada la asistencia al paciente. Es por ello importante la implantación de nuevas técnicas, que no solo puedan conseguir sea el máximo beneficio para el paciente, sino que además pueda traer consigo un ahorro económico.

Este es un factor que hemos esgrimido ante nuestros gestores para autorizar el uso regular de estos catéteres.

Para finalizar con la recogida de datos durante el postoperatorio, se le realizó a cada paciente una encuesta al final del seguimiento preguntando sobre aspectos globales de su estancia hospitalaria. Primero se les preguntó por el grado de satisfacción global por el tratamiento recibido, donde los pacientes pertenecientes al grupo que portaba CIF

contestaron de forma mayoritaria como excelente, frente al grupo con analgesia convencional que contestaron principalmente que fue simplemente satisfactorio. Cabe destacar que en el grupo control hubo pacientes que contestaron de forma negativa, siendo regular e incluso insatisfactorio el tratamiento recibido, frente al grupo con CIF, donde ningún paciente contestó estas dos posibles opciones. Por todo ello, la comparación entre ambos grupos, demostró la existencia de una clara diferencia que resultó estadísticamente significativa.

A pesar de que la subjetividad es parte fundamental de cualquier encuesta y esta depende mucho del nivel cultural de cada paciente, así como del momento de realizarse la misma, los resultados obtenidos pueden darnos una idea global de cómo percibe el propio paciente la calidad del tratamiento analgésico recibido. La aleatorización de los pacientes, la realización de la encuesta antes de abandonar la hospitalización así como la concordancia de los datos de la misma con otros resultados (consumo de CLM, nivel de la ENV), dotan de mayor objetividad a este resultado.

Otra de las preguntas que se les realizó a los pacientes, fue la calidad del sueño en relación al dolor durante el tiempo que duró el tratamiento. Los resultados fueron casi similares a los de la pregunta anterior, donde la mayoría de los pacientes del grupo con CIF, contestaron que fue excelente, mientras que por el contrario en los del grupo control, aunque contestaron de forma mayoritaria “satisfactorio” hubo pacientes que contestaron que fue regular e incluso uno respondió que fue insatisfactorio. También en este ítem se obtuvieron diferencias significativas, refrendando la asociación entre ausencia de dolor y sueño reparador, tan trascendente en la recuperación postoperatoria.

Para finalizar con la encuesta de satisfacción, se le preguntó finalmente a cada paciente si en un futuro volvería a utilizar el mismo tratamiento analgésico instaurado durante su ingreso hospitalario. Cabe destacar, que la totalidad de los pacientes del grupo con CIF, contestaron afirmativamente, mientras que dentro del grupo control hubo cinco pacientes que contestaron de forma negativa. A pesar de que las diferencias existentes no fueron estadísticamente significativas por escasas centésimas, podemos afirmar desde un punto de vista práctico que los pacientes en nuestro estudio han valorado mejor la analgesia con CIF frente al modelo tradicional.

Tras la finalización del periodo de hospitalización, se realizó una llamada telefónica a cada paciente, para valorar la posible persistencia del dolor en HQ a los 3 meses, 6 meses y 12 meses respectivamente. Se observó que a los 3 meses del alta, en el grupo control, más de la mitad de los pacientes presentaban persistencia del dolor, frente al grupo con CIF donde mayoritariamente no lo presentaban.

Sin embargo, tanto a los 6 meses como a los 12 meses, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, ya que fueron minoría los pacientes que aun presentaban dolor en ambos grupos.

La incidencia de dolor crónico postoperatorio (DCP) es elevada y de carácter variable en función del tipo de procedimiento quirúrgico. Los rangos de incidencia son amplios debido a la heterogeneidad en la definición de DCP. Cuanto más amplia es la definición, mayor es el número de pacientes incluidos y viceversa<sup>300</sup>. Cerca del 60% de los pacientes continúan experimentando dolor seis meses después de una cirugía como mastectomía, amputación, toracotomía o herniorrafia, oscilando la incidencia de dolor

severo entre un 5-10%<sup>301,302,303,304,305</sup>. Si revisamos la incidencia del DCP tras colectomía, destaca la escasez de estudios que la reflejen. Algunos autores como Akkaya y cols. afirman que el DCP se encuentra en torno al 28% a los tres meses tras finalización de la IQ<sup>302</sup>, lo que contrasta con nuestros resultados en los que el grupo que portaba CIF sólo refería dolor (y éste era leve) en el 18% de los casos a los tres meses.

El DAP es el factor predictivo de la aparición de DCP más relevante<sup>306,307</sup>, sobre el cual la técnica anestésica utilizada puede resultar determinante en su evolución. Dicha asociación se ha demostrado en múltiples estudios, en todos los tipos de cirugía estudiados y es directamente proporcional a la intensidad y la duración del DAP.

Por el momento, no existe ningún estudio prospectivo que haya confirmado que alguna técnica anestésica específica reduzca el riesgo de padecer DCP. Sí existen estudios retrospectivos en los que se demuestra un efecto protector de la anestesia espinal frente a la anestesia general tras histerectomía<sup>308</sup> y cesárea<sup>309</sup>.

Desde otro punto de vista, especial atención merece el concepto de “hiperalgesia inducida por opioides”<sup>310</sup> y que abre un debate entre los anestesiólogos sobre el uso del remifentanilo endovenoso en las técnicas anestésicas. Ampliamente utilizado hoy en día, el remifentanilo es un potente agonista del receptor opioide  $\mu$  de acción corta, que se inactiva rápidamente por las esterasas plasmáticas. Recientemente ha sido relacionado con el incremento paradójico del DAP en ratas<sup>311,312</sup> y en humanos<sup>313,314</sup> mediante la implicación de complejos mecanismos centrales y/o periféricos que alteran

la sensibilización de la señal dolorosa. El factor más importante relacionado con este fenómeno parece ser la dosis de infusión.

Concretamente, el factor crítico implicado en la hiperalgesia inducida por opioides es la concentración del opioide en el receptor  $\mu$ <sup>315</sup>. Recientemente, Salengros y cols.<sup>314</sup> ha publicado un estudio prospectivo y randomizado en el que 38 pacientes sometidos a toracotomía fueron divididos en dos grupos: el primero recibió dosis altas de remifentanilo y analgesia epidural postoperatoria; el segundo recibió dosis bajas de remifentanilo y analgesia epidural durante el intraoperatorio y postoperatorio. Aunque no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la escala numérica durante las mediciones de las primeras 72 horas, la medición del área de alodinia pericicatricial con filamentos de Von Frey a las 24, 48 y 72 horas fue más amplia en el grupo de altas dosis de remifentanilo.

Desde un punto de vista teórico, la sensibilización central y periférica podría inhibirse mediante la utilización de técnicas analgésicas preventivas mediante la combinación de analgésicos (analgesia multimodal). Dichas técnicas atenuarían el impacto de las descargas nociceptivas periféricas asociadas a los estímulos quirúrgicos intraoperatorios y postoperatorios. Se ha estudiado que, desde un punto de vista farmacológico, una analgesia preventiva eficaz es aquella que es capaz de alargar la duración de la acción del analgésico más allá de 5,5 vidas medias<sup>316</sup>. Desde un punto de vista práctico, la utilización de técnicas analgésicas preventivas preoperatorios se muestra eficaz en la mayoría de ocasiones, aunque no siempre es así ni sabemos por qué ocurre para el mismo tipo de cirugía.

Las técnicas de analgesia preventiva multimodal deberían seleccionarse en función del tipo de cirugía al que es sometido el paciente. A pesar de que los datos basados en estudios randomizados no son generalmente favorables<sup>317,318</sup>, es recomendable la utilización de técnicas locorreregionales analgésicas para la analgesia postoperatoria de forma precoz, siempre que exista una indicación precisa con el objetivo de disminuir la intensidad del DAP y, por lo tanto, minimizar la probabilidad de desarrollar un síndrome doloroso crónico. Las técnicas analgésicas basadas en el ahorro de opioides (“opioid-sparing”, “opioid-free”) intentan evitar o minimizar el desarrollo de la hiperalgesia inducida por opioides, a la vez que bloquean la entrada de los estímulos nociceptivos a través del bloqueo regional o infiltración con anestésicos locales en la herida quirúrgica<sup>300</sup>. Esta es una teoría atractiva que justificaría los resultados obtenidos en la incidencia de DCP en el grupo portador de CIF.

Tras analizar todos los resultados de forma independiente, se intentó averiguar la posible influencia del analgésico utilizado intraoperatoriamente en dichos resultados, dado que el uso de remifentanilo o fentanilo se realizó a criterio del anestesiólogo presente en quirófano (ajenos al trabajo de investigación), sin que se realizase aleatorización alguna. Conocidas sus diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas, se comparó el tipo de analgésico (remifentanilo versus fentanilo) empleado intraoperatoriamente con el grupo de pacientes al que pertenecían (G0 vs G1) y la presencia o ausencia de dolor, sin obtenerse diferencias significativas.

Revisando las propiedades de dichos fármacos<sup>276</sup>, principalmente cabe destacar que tras la administración endovenosa de remifentanilo, el efecto analgésico empieza a los pocos segundos, alcanzando el efecto pico a los 1,5 minutos, tras lo cual el descenso

hemático es muy rápido en comparación con el de los otros morfino-miméticos, con una distribución inicial cuya vida media se sitúa en alrededor de 1 minuto y en las concentraciones más tardías, una vida media terminal del orden de 30 minutos. En cambio, tras la administración del fentanilo vía endovenosa, el efecto analgésico empieza a los 30 segundos, alcanzando el efecto pico a los 3,5 minutos y persistiendo durante unos 30-40 minutos, siendo su vida media final correspondiente a la fase de eliminación, de mayor duración con respecto al remifentanilo, de hasta 3,7 horas aproximadamente<sup>276, 319</sup>.

Por otra parte, ambos opioides presentan una potencia analgésica muy similar, aunque ligeramente superior el remifentanilo frente al fentanilo (una relación 1/2) que justificamos ya que el poder analgésico del primero perduraba relativamente más en el tiempo postoperatorio, produciéndose una cierta sinergia entre el AL y el opioide empleado intraoperatoriamente.

Gracias a los resultados obtenidos, se puede afirmar que a pesar de tener diferencias farmacodinámicas, los dos analgésicos empleados intraoperatoriamente, no interfirieron en el manejo del DAP a través de los tratamientos analgésicos empleados, siendo los resultados totalmente favorables al grupo que portaba catéter interfascial.

## 6.1 CONSIDERACIONES Y SUGERENCIAS

Como resumen de esta discusión, podemos afirmar que en nuestro estudio, realizado en pacientes sometidos a cirugía colorrectal laparoscópica, que la infusión continua de AL a través de los catéteres interfasciales durante 48 horas tras dicha IQ, tiene un efecto beneficioso en el alivio y eliminación del dolor postoperatorio, disminuyendo la valoración del dolor por parte de los pacientes a través de la ENV. Junto a ello se logra una reducción en el consumo de CLM parenteral evitando con ello la aparición de los efectos secundarios correspondientes, sin la presencia de complicaciones atribuibles a esta técnica analgésica.

Por ello, dicha técnica puede ser considerada una técnica eficaz, segura y fácilmente reproducible para el control del DAP tras cirugía colorrectal laparoscópica y, por extensión, podría ser aplicada en otro tipo de intervenciones quirúrgicas, tanto programadas como urgentes, siempre y cuando la incisión quirúrgica sea susceptible de poder alojar un catéter interfascial.

Sin embargo, como no podía ser de otra forma, dentro del método científico, un análisis crítico de nuestros resultados así como una reflexión sobre las áreas de mejora, nos permite sugerir futuros estudios que completen la validación de esta técnica para convertirla en una herramienta terapéutica más para mejorar el control del DAP.

Entre ellos podemos señalar los siguientes:

- Realización de un estudio multicéntrico: tratando de obtener un grupo de pacientes de una procedencia más heterogénea (evitando variaciones culturales y/o geográficas) y poniendo a prueba la reproducibilidad de la técnica.
- Realización de un estudio triple ciego: nuestro trabajo fue diseñado como ciego simple, debido en parte a problemas de logística y por otra, se formaba parte de un estudio, que tal y como se hizo, no se había publicado previamente en la literatura. Por ello, sería conveniente la realización de un nuevo estudio, donde ni el paciente ni el cirujano ni el propio anestesiólogo, conociesen a qué grupo pertenecían cada uno de los pacientes, colocando a todos dicho catéter, pero que dependiendo de la propia aleatorización, a unos se les infundiría AL y a los otros, un suero fisiológico sin variación en las dosis empleadas.
- Realización de un estudio aleatorizado doble ciego comparando diferentes analgésicos locales manteniendo el mismo modelo de trabajo. Dada la inexistencia de bibliografía en la que apoyarnos y tratando de encontrar el anestésico local ideal enfrentaríamos la levobupivacaína con la ropivacaína, e incluso con diferentes dosis analgésicas.
- Realización de un estudio enfrentando la infusión continua de AL por CIF con la analgesia epidural en un modelo similar.

- Realización de un estudio de la efectividad de la infusión continua de AL a través de CIF en otros modelos quirúrgicos como las gastrectomías o pancreatectomías laparoscópicas o videoasistidas, donde la carga analgésica necesaria sería mayor, ya que la agresión quirúrgica es más importante y suele requerirse un mayor consumo de opioides.

Con todo ello, la elaboración de este trabajo no ha tenido mayor fin que el intentar conseguir avanzar en la mejora asistencial al paciente durante su estancia hospitalaria, sin que este vea perjudicado su atención sanitaria, logrando con ello los objetivos que se marcaron al inicio del mismo.



# **CONCLUSIONES**



## 7. CONCLUSIONES

1. La administración de levobupicaina al 0.25% a nivel interfascial, a través de la colocación de un catéter en la incisión quirúrgica tras cirugía laparoscópica en pacientes con cáncer colorrectal, ha demostrado ser eficaz en el control del dolor agudo postoperatorio durante las primeras 48 horas.
2. Dicha técnica analgésica ha mejorado el control del dolor obtenido con la analgesia intravenosa tradicional a los 30 minutos, 2, 8, 24 y 48 horas del postoperatorio.
3. La eficacia analgésica ha supuesto una disminución en el consumo de cloruro mórfico, tanto de modo global como en cada uno de los momentos del estudio.
4. Este menor consumo de opioides se ha acompañado de una recuperación más rápida del peristaltismo intestinal postoperatorio.
5. La técnica de analgesia interfascial ha demostrado ser sencilla, reproducible y totalmente segura sin objetivarse la aparición de complicaciones o efectos adversos relacionada con la misma.
6. La calidad del sueño, así como la satisfacción global de los pacientes con el método analgésico han sido mejores cuando se ha empleado un catéter interfascial.

7. La utilización de analgesia interfascial se ha asociado con una menor estancia media tras cirugía colorrectal laparoscópica.
  
8. La persistencia del dolor a nivel de la herida quirúrgica a los tres meses del postoperatorio ha sido menor en el grupo tratado con analgesia interfascial.

# **BIBLIOGRAFÍA**



## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Puig M, Montes A, Marrugat J. Management of postoperative pain in Spain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;Apr;45(4):465-470.
2. Clasification of chronic pain. Merskey H, Bogduk N (eds). IASP Press, Seattle, 1994:210.
3. Sanzol M, Cabrera A, Dalmau A, Sabaté A. Protocolo de analgesia postoperatoria en CAM. Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España. *ERGON.* 2007.
4. Cerveró F, Laird JMA. Fisiología del dolor. En: Aliaga L, Baños JE, Barutell C, et al (eds). *Tratamiento del dolor: teoría y práctica.* Barcelona, MCR 1995:9-25.
5. Dickenson AH. Pharmacology of pain transmission and control. En: Gebhart GF, Hammond DL, Jensen T (eds). *Proceedings of the 8th World Congress on Pain, Progress in Pain, Progress in Pain Research and Management,* IASP Press, Seattle, 1996:113-121.
6. Yaksh TL. Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models. *Trens Pharmacol Sci.* 1999; 20:329-337.
7. Cervero F, Laird J. Visceral pain. *Lancet* 1999;353:2145-2148.
8. Schaible HG, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain.* 1993; 55:5-54.
9. Montes A. Tratamiento del dolor agudo post-operatorio utilizando combinaciones de tramadol y metamizol: análisis de la interacción. <http://hdl.handle.net/10803/5375>. Universitat Autònoma de Barcelona. 2003 May.
10. Rang HP, Bevan S, Dray A. Nociceptive peripheral neurons: cellular properties. En: Wall PD, Melzack R (eds). *Textbook of pain,* 1994; Churchill Livingstone, New York, 57-78.
11. Masson P. Central mechanisms of pain modulation. *Curr Opin Neurobiol.* 1999; 9:436-441.
12. Wood J, Akopian A, Cesare P, Ding Y, Garcia R, Heath M, Liapi A, Malik-Hall M, Nassar M, Okuse K, Ravenall S, Rufian O, Souslova V, Sukumaran M. The primary nociceptor: especial functions, special receptors. En: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z (eds). *Progress in Pain Research and Management.* Vol 16, 2000; IASP Press, Seattle, 47-62.
13. Szabo C. Physiological and pathophysiological roles of nitric oxide in the central nervous system. *Brain Res Bull.* 1996; 41:131-141.
14. Anbar M, Gratt BM. The role of nitric oxide in the physiopathology of pain. *J Pain Sytom Manage.* 1997; 14:225-254.
15. Janicki PK, Jeske-Janicka M. Relevance of nitric oxide in pain mechanisms and pain management. *Current Review of Pain.* 1998;2(4):211-216.
16. Calixto JB, Cabrini D, Ferreira J, Campos M. Kinins in pain and inflammation. *Pain.* 2000; 87:1-5.

17. Stein C. Peripheral mechanisms of acute and persistent pain. *Reg Anesth Pain Med.* 1999; 24:59-67.
18. Dray A, Urban L, Dickenson AH. Pharmacology of chronic pain. *Trends Pharmacol Sci.* 1994; 15:190-197.
19. Basbaum A. Spinal mechanisms of acute and persistent pain. *Reg Anesth Pain Med.* 1999; 24:59-67.
20. Sturge W. The phenomena of angina pectoris and their bearing upon the theory of counter irritation. *Brain.* 1983; 5:492-510.
21. Woolf CJ. Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature.* 1983; 308:686-688.
- 22.Coderre T, Katz J, Vaccarino A, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain.* 1993; 52:259-285.
23. Argente H, Alvarez M. *Semiología médica.* Ed. Panamericana. 2006.
24. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science.* 2000; 288:1765-1768.
25. Cassem NH. "Dolor" en: *Tópicos actuales en medicina de Scientific American.* Ed. Científica Médica Latinoamericana, México. 1989 Vol. I pp. 1-21.
26. Reichling DB, Levine JD. The primary afferent nociceptor as pattern generator. *Pain* 1999; Supplement 6: 103-109.
27. Morisset V, Nagy F. Ionic basis for plateau potentials in deep dorsal horn neurons of the rat spinal cord. *J Neurosci.* 1999; 19(17):7309-7316.
28. Ali Z, Meyer A, Campbell JN. Secondary hyperalgesia to mechanical but not heat stimuli following a capsaicin injection in hairy skin. *Pain.* 1996; 68 (2-3):401-411.
29. Stubhaug A, Breivik H, Elde PK, Kreunen M, Fosa A, Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997; 41(9):1124-1132.
30. Lu WY, Xiong ZG, Lei S, Orser BA, Dudek E, Browning MD, MacDonald JF. G-protein-coupled recG-protein-coupled receptors act via protein kinase C and Src to regulate NMDA receptors. *Nat Neurosci.* 1999; 2(4):331-338.
31. Woolf CJ, Costigan M. Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci.* 1999; 96(14):7723-7730.
32. DeGroot JF, Coggeshall RE, Carlton SM. The reorganization of mu opioid receptors in the rat dorsal horn following peripheral axotomy. *Neurosci Lett.* 1997; 233(2-3):113-116.
33. Kohama I, Ishikawa K, Kocsis JD. Synaptic reorganization in the substantia gelatinosa after peripheral nerve neuroma formation: aberrant innervations of lamina II neurons by Abeta afferents. *J Neurosci.* 2000;20(4):1538-1549.
34. Cervero F. Mechanism of visceral pain: past and present. En: Gebhart GF. *Visceral Pain.* Seattle: IASP Press, 1995; 25-40.
35. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain.* 1988; 33:289-290.

36. Woolf CK. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth.* 1989; 63:139-146.
37. Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hiperalgesia. *Prg Neurobiol.* 1992; 38:397-421.
38. Cervero F, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Estudio psicofísico sobre la hiperalgesia secundaria: Evidencia de incremento de las aferencias desde los nociceptores. *Pain.* 1994; 58:21-28.
39. Woolf CJ. Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature.* 1983; 308:686-688.
40. Cook AJ, Woolf JC, Wall PS, Mc Mahon SB et al. Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent inputs. *Nature.* 1987; 325:151-153.
41. Hardy JD, Wolff HG, Goodell H. Experimental evidence on the nature of cutaneous hiperalgesia. *J Clin Invest.* 1950; 29:115-140.
42. LaMotte RH, Shain Cn, Simone DA, Tsai EFP. Neurogenic hyperalgesia: Psychophysical studies of underlying mechanisms. *J Neurophysiol.* 1991;66:190-211
43. Baumann TK, Simone DA, Shain CN, Lamotte RH. Neurogenic hiperalgesia: the search for the primary cutaneous afferent fibers that contribute to capsaicin-induced pain and hiperalgesia. *J Neurophysiol.* 1991; 66:212-227.
44. Vázquez JM, De la Torre MR. Guía Práctica del dolor agudo postoperatorio. *Aran.* 2001; 11-29.
45. Ready LB, Edqards WT. Management of acute pain: A practical guide. Seattle WA: IASP Publications. 1992.
46. Torres LM. Dolor Postoperatorio. En: *Medicina del Dolor.* Ed. Masson. Barcelona. 1997; 725-739.
47. Aguilar JL. Estado actual del dolor postoperatorio. *Rev. Soc Esp dolor.* 1995; 2:73-75.
48. Perez-Cajaraville J, Muñoz y Ramón J M, Abejón D. Adquisiciones recientes en el tratamiento del dolor. 2008; 101-138.
49. Bonica JJ. Postoperative pain. En: Bonica JJ. *The management of pain.* Philadelphia: Lea and Febiger. 1990; 1:461-480.
50. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet* 1999; 353(9169):2051-2058.
51. Allvin R, Brasseur L, Crul B, Dhal J, Lehmann K, Nicosia F, Puig MM, Rawal N, Richards S, Wheatley R. European Minimum Standards for the Management of Postoperative Pain. *Europain Task Force.* Pegasus Healthcare Intl, UK 1998.
52. Chapman CR. Psychological factors in postoperative pain. En: Smith G, Covino B eds. *Acute Pain.* London: Butterworths, 1985.
53. McQuay HJ, Diclenson AH. Implications of nervous system plasticity for pain management. *Anesthesia.* 1990; 45;101-102.
54. Wilder-Smith CH, Schuler L. Postoperative analgesia: pain by choice? The influence of patient attitudes and patient education. *Pain.* 1992; 50:257-262.
55. Dahl JB, Rosenberg J, Hansen BL, Hjortso NC, Kehlet H. Differential analgesic effects of low dose epidural morphine and morphine-bupivacaine at

- rest and during mobilization after major abdominal surgery. *Anesth Analg.* 1992; 74:362-365.
56. Benedetti C, Bonica JJ, Belluci G. Pathophysiology and therapy of postoperative pain: a review. In: Benedetti C, Chapman CR, Moricca G, eds. *Advances in pain research and therapy.* New York: Raven Press; 1984; 373-407.
  57. Grossman SA, Schidler VL. Skills of medical students and house officers in prescribing narcotic medications. *J Med De.* 1985; 60:552-557.
  58. Alloza JL. El tratamiento del dolor agudo: estudio comparativo entre dos hospitales generales de España y EUA. *Farm Clin.* 1986; 3:40-53.
  59. Carr DB, Mias kowski C, Dedrick SC, Williams GR. Management of perioperative pain in hospitalized patients: a national survey. *J Clin Anesth.* 1998; 10(1):77-85.
  60. Nolli M, Apolone G, Nicosis F. Postoperative analgesia in Italy. National survey on the anaesthetist's beliefs, opinions, behavior and techniques in postoperative pain control in Italy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997; 41:573-580.
  61. Bowman JM. Perception of surgical pain by nurses and patients. *Clinical Nursing Research* 1994; 3:69-76.
  62. Teske K, Daut RL, Cleeland CS. Relationships between nurses' observations and patients self-reports of pain. *Pain.* 1983; 16:289-296.
  63. Olden AJ, Jordan ET, Sakima NT, Grass JA. Patients versus nurses assessments of pain and sedation after cesarean section. *Journal of Obstetric, Gynecologic and Neonatal Nursing.* 1995; 24:137-141.
  64. Katz J, Melzack R. Measurement of pain. *Surg Clin North Am.* 1999; 79(2):231-252.
  65. Semple P, Jackson IJB. Postoperative pain control. A survey of current practice. *Anaesthesia.* 1991; 46:1074-1076.
  66. Alexander JI, Hill RG. Pain: The size and measure of the problem. *Postoperative Pain Control.* Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1987; 1:1-20.
  67. Soler SE, Faus MT, Montaner MC. El dolor postoperatorio en la actualidad un problema de calidad asistencial. *Farm Hosp.* 2000; 24(3):123-135.
  68. Benedetti C. Acute pain: a review of its effects and therapy with systemic opioids. En: Benedetti C, et al, eds. *Advances in pain research and therapy,* vol. 14. Nueva York: Raven Press; 1990.
  69. Finkel DM, Schlegel HR. El dolor postoperatorio: conceptos básicos y fundamentos para un tratamiento adecuado. *Revista del Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, Buenos Aires.* Volumen VIII, N°1, 2003.
  70. Muñoz JM. Manual del dolor agudo postoperatorio. Hospital Universitario La Paz. Madrid. 2010.
  71. Holley FO, Van Steennis C. Postoperative analgesia with fentanyl: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of constant-rate IV and transdermal delivery. *Br J Anaesth.* 1988,60:608-613.
  72. McQuay HJ, Bullingham RES, Moore RA et al. Some patients don't need analgesics after surgery. *JR Soc Med.* 1982; 75:705-708.

73. Johnstone RE, Martinec CL. Costs of anesthesia. *Anesth Analg*. 1993; 76:840-848.
74. Dalton JA, Carlson J, Lindley C, Blau W, Youngblood R, Greer SM. Clinical economics: calculating the cost of acute postoperative pain medication. *J Pain Symptom Manage*. 2000; 19(4):295-308.
75. Perttunen K, Tasmuth T, Kalso E. Chronic pain after thoracic surgery: a follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999; 43(5):563-567.
76. Sperry RJ. Principles of economic analysis. *Anesthesiology*. 1997;86(5):1197-1205.
77. Jayr C. Retentissements du douleur postopératoire, bénéfices attendus des traitements. *Ann Fr Anesth Réanim*. 1998; 17:540-554.
78. Carr CS, Ling KDE, Boulus P, Singer M. Randomized trial of safety and efficacy of immediate postoperative enteral feeding in patients undergoing gastrointestinal resection. *British Journal of Medicine*. 1996; 312:869-871.
79. Moiniche S, Bulow S, Hesselheldt P, Hestback A, Kehlet H. Convalescence and hospital stay after colonic surgery with balanced analgesia, early oral feeding and enforced mobilization. *European Journal of Surgery*. 1995; 161:283-288.
80. Sperry RJ. Principles of economic analysis. *Anesthesiology*. 1997; 86(5):1197-1205.
81. Melzack R, Abbott FW, Zackon W et al. Pain on surgical wad: A survey of the duration and intensity of pain and the effectiveness of medication. *Pain*. 1987; 29:67-72.
82. Ready LB, Oden R, Chadwicl HS et al. Development of an anesthesiology-based postoperative pain management service. *Anesthesiology*. 1988; 68:100-106.
83. Blanco J, Blanco E, Carceller J et al. Unidad de Dolor Agudo: cuatro años de experiencia en un Hospital Clínico Universitario. *Rev Soc Esp Dolor*. 1995; 2:76-81.
84. Aubrun F, Narchi P, Benhamou D. Evaluation of pain and analgesia in a Postanesthesia Care Unit. *Br J Anaesth*. 1993; 70:A198.
85. Kehlet H, Werner M, Perkins F. Balanced analgesia. What is it and what are its advantages in postoperative pain. *Drugs*. 1999; 58(5):793-797.
86. Feria M. Fármacos analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. En: Flores J, eds. *Farmacología humana*. Masson. Barcelona 1998, 355-387.
87. Puig MM, Montes A. Opioids: from receptors to clinical application. *Current Review of Pain*. 1998; 2(4):234-241.
88. Ibáñez S, Morales C, Calleja MA, Moreno PJ, Gálvez R. Terapéutica: tratamiento del dolor. *Formación continuada 2.6*. Ferrer Grupo 2000: 125-129.
89. <http://www.elmedicointeractivo.com/ap1/emiold/noticias/1999/01/30/i1.htm>.
90. Insel PA. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. En: Hardman JG, Limbird LE, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill, New York 1998; 617-657.

91. Levy M, Zylber-Katz E, Rosenkranz B. Clinical pharmacokinetics of dipyron and its metabolites. *Clin Pharmacokinet*. 1995; 28(3):216-234.
92. Shimada SG, Otterness IG, Stitt JT. A study of the mechanism of action of the mild analgesic dipyron. *Agents Actions*. 1994; 41:188-192.
93. Aguirre-Bañuelos P, Granados-Soto V. Evidence for a peripheral mechanism of action for the potentiation of the antinociceptive effect of morphine by dipyron. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1999; 42(2):79-85.
94. Mc Caughey, Mirakhur RK. Drugs in anaesthetic practice and analgesia. In: Speight TM, Holford NGH, ed. *Avery's drug treatment*. 4th ed. Auckland: Adis International. 1997; 451-467.
95. Burm AGL, Van Der Meer AD, Van Kleef JW et al. Pharmacokinetics of the enantiomers of bupivacaine following intravenous administration of the racemate. *Br J Clin Pharmacol*. 1994; 38:125-129.
96. Tucker GT, Lennard MS. Enantiomers specific pharmacokinetics. *Pharmacol Therap*. 1990; 54:309-320.
97. Bardsley H, Gristwood R, Barker H, et al. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clinical Pharmacol*. 1998; 46:245-249.
98. Bader AM, Tsen LC, Camann WR, et al. Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5% epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology*. 1999; 90:6:1596-1601.
99. Mather LE, Huang YF, Veering B, et al. Systemic and regional pharmacokinetics of levobupivacaine and bupivacaine enantiomers in sheep. *Anesth. Analg*. 1998; 86:805-811.
100. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P et al. Cardiotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine. *Reg Anesth Pain Med*. 1998; 23:3 suppl:50.
101. Fernández L, Simonetti MPB. Vascular effects of S (-)bupivacaine RS (+) bupivacaine and ropivacaine on isolated strips of human umbilical vein: preliminary results. *Reg Anesth*. 1997; 22 Suppl:65.
102. Mitchell ME. Local anesthetic toxic effects. In Atlee JL (eds): *Complications in Anesthesia*. Philadelphia, WB Saunders 1999:249-253.
103. Reynolds F. Adverse effects of local anaesthetics. *Br J Anaesth*. 1987; 59:78-95.
104. Scott DJ. Toxic effects of local anesthetic agents on the central nervous system. *Br J Anaesth* 1986; 58:732-735.
105. Hogan Q. Local anesthetic toxicity: An update. *Reg Anesth*. 1996; 21:43-50.
106. Huang YP, Prior ME, Mather LC, et al. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998; 86:797-804.
107. Denson DD, Behbehani MM, Gregg RV. Enantiomer specific effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of the nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. *Reg Anesth* 1992; 17:311-316.

108. Van F, Rolan PE, Venian N, et al. Differential effects of levo and racemic bupivacaine on the EEG in volunteers. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23 suppl:48.
109. Purdue Pharma L.P. Chirocaine (levobupivacaine injection) prescribing information. Norwalk, USA, 1999.
110. Abbott laboratories. Chirocaine 2.5 mg/ml; summary of product characteristics. Cambridge UK, 1999.
111. British National Formulary. No 38. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1999.
112. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE. A comparison of epidural levobupivacaine 0.75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery. *Anesth Analg.* 2000; 90:642-648.
113. Bay-Nielsen M, Klarskov B, Bech K, Andersen J, Kehlet H. Levobupivacaine vs bupivacaine as infiltration anaesthesia in inguinal herniorrhaphy. *Br.J Anaesth.* 1999; 82:280-282.
114. Convery P, Milligan KR, Weir P, et al. The efficacy and safety of epidural infusions of levobupivacaine with and without clonidine for post-operative pain relief in patients undergoing total hip replacement. *Anesthesiology* 1998; 89 suppl 3A:850.
115. Crews JC, Hord AH, Denson DD, et al. A comparison of the analgesic efficacy of the 0.25% levobupivacaine combined with 0.005% morphine, 0.25% levobupivacaine alone, or 0.005% morphine alone for the management of postoperative pain in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg.* 1999; 89:150-159.
116. Kopacz DJ, Sharrock NE, Allen HW. A comparison of levobupivacaine 0.125%, fentanyl 4mg/ml, or their combination for patient-controlled epidural analgesia after major orthopedic surgery. *Anesth Analg.* 1999; 89:1497-1503.
117. Robinson PA, Lyons GR, Wilson RC, et al. Levobupivacaine for epidural analgesia in labor: The sparing effect of epidural fentanyl. *Anesth & Analg.* 2001; 92:410-414.
118. Crews JC, Foreman AS, Weller RS, et al. Onset duration and dose tolerability of levobupivacaine 0.5% for axillary brachial plexus neural blockade. *Anesthesiology.* 1998; 83 A Suppl:A894.
119. Thomas JM, Chung SA. Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics: long acting amide enantiomers and continuous infusions. *Clin Pharmacokinet.* 1999; 36:67-83.
120. Santeularia MT, Catala E, Genové M, Revuelta M, Moral MV. Nuevas tendencias en el tratamiento del dolor postoperatorio en cirugía general y digestiva. *Cir Esp.* 2009; 86(2):63-71.
121. Ready D, Lim LL-Y, García Rodríguez LA. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ.* 1996; 312:1563-1566.
122. Carr DB, Jacox A, Chapman RC. Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Department of Health and Human Services. Publication n° 92-0032. Agency for Health Care Policy and Research, Public

- Health Service. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, 1992.
123. Genové M, Santeularia MT, Revuelta M. Dolor postoperatorio. En: Catalá E, editor. Manual del tratamiento del dolor 2ª ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer. 2008; P. 208-239.
  124. Crile GW. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association (sockless operation). *Lancet*, ii 1913:7-16
  125. Woolf CJ, Wall PD. Morphine-sensitive and morphine-insensitive actions of C-fiber input on the rat spinal cord. *Neurosci*. 1986; 64:221-225.
  126. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain*. 1988; 33: 289-290.
  127. McQuay HJ. Pre-emptive analgesia. *Br J Anaesth*. 1992; 69:1-3.
  128. McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Postoperative orthopedic pain: the effect of opiate premedication and local anaesthetic blocks. *Pain*. 1988; 33:291-295.
  129. Kissin I. Preemptive analgesia, why its effect is not always obvious. *Anesthesiology*. 1996; 84:1015-1019.
  130. Fletcher D. Prévention du douleur postopératoire. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1998; 17:622-632.
  131. Filos KS, Vagianos CE. Pre-emptive analgesia: how important is it in clinical reality? *Eur Surg Res*. 1999; 31:122-132.
  132. Eisenach JC. Preemptive hyperalgesia, not analgesia? *Anesthesiology*. 2000; Feb 92(2):308-309.
  133. Fairbanks CA, Wilcox GL. Acute tolerance to spinally administered morphine compares mechanistically with chronically induced morphine tolerance. *J Pharmacol EXP Ther*. 1997; 282:1408-1417.
  134. Vinik HR, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans. *Anesth Analg*. 1998; 86:1307-1311.
  135. Mao JR, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain*. 1995; 62:259-274.
  136. Celerier E, Rivat C, Jun Y, Laulin J-P, Larcher A, Reynier P, Simonnet G. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology*. 2000; 92:465-472.
  137. Dahl JB, Rosenberg J, Dirkes WE, Mogensen T, Kehlet H. Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. *Br J Anaesth*. 1990; 64:518-520.
  138. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced" analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*. 1993; 77:1048-1056.
  139. Mugabure B, Tranque I, Gonzalez S, Adrian R. Estrategias para el abordaje multimodal del dolor y de la recuperación postoperatoria. *Ev Esp Anestesiología Reanim*. 2007; 54:29-40.
  140. Solomon RE, Gebhart GF. Synergistic anti-nociceptive interactions among drugs administered to the spinal cord. *Anesth Analg*. 1994; 78:1164-1172.
  141. Power I, Barratt S. Analgesic agents for the postoperative period. Nonopioids. *Surg Clin N Am*. 1999; 79:275-295.
  142. Kehlet H, Rung G, Callesen T. Postoperative opioid analgesia: time for reconsideration? *J Clin Anesth*. 1996; 8:441-445.

143. Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H. Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systemic review. *Pain*. 1997; 70:193-201.
144. Schug SA, Sidebotham DA, McGuinnety M, Thomas J, Fox L. Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. *Anesth Analg*. 1998; 87:368-372.
145. Fletcher D, Negre I, Barbin C, Francois A, Carreres C, Falgueirettes C, Barboteu A, Samii K. Postoperative analgesia with iv paracetamol and ketoprofen combination after disc surgery. *Can J Anaesth*. 1997; 44:479-485.
146. Moiniche S, Mikkelsen S, Wetterslev J, Dahl JB. A qualitative systemic review of incisional local anaesthesia for postoperative pain relief after abdominal operations. *Br J Anaesth*. 1998; 81:377-383.
147. Kehlet H, Pedersen JL. Peripheral treatment of acute pain. En: Ashburn MA, Fine PG, Stanley TH, eds. *Pain management and anesthesiology*. Amsterdam: Kluwer Academic Publishers. 1998; 103-108.
148. Romsing J, Moiniche S, Ostergaard D, Dahl JB. Local infiltration with NSAIDs for postoperative analgesia: evidence for a peripheral analgesic action. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000; 44(6):672-683.
149. Picard PR, Tramer MR, McQuay HJ, Moore A. Analgesic efficacy of peripheral opioids (all except intra-articular): a qualitative systemic review of randomized controlled trials. *Pain*. 1997; 72:309-318.
150. Gentili M, Houssel P, Osman M, Henel D, Juhel A, Bonnet F. Intraarticular morphine and clonidine produce comparable analgesia but the combination is not more effective. *Br J Anaesth*. 1997; 79:660-661.
151. Pedersen JL, Galle TS, Kehlet H. peripheral analgesic effects of ketamine in acute inflammatory pain. *Anesthesiology*. 1998; 89:58-66.
152. Johansson B, Hallerback B, Stubberod A, Janbu T, Edwin B, Glise H, Solhaug JH. Preoperative local infiltration with ropivacaine for postoperative pain relief after inguinal hernia repair. A randomized controlled trial. *Eur J Surg*. 1997; 163:371-378.
153. Jin F, Chung F. Multimodal analgesia for postoperative pain control. *J Clin Anesth*. 2001; 13:524-539.
154. Fraser HM, Chapman V, Dickenson AH. Spinal local anesthetic actions on afferent evoked responses and wind-up of nociceptive neurons in the rat's spinal cord: combination with morphine produces marked potentiation of antinociception. *Pain*. 1992; 49:33-41.
155. Wheatly RG, Schug SA, Watson D. safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth*. 2001; 87:47-61.
156. Wiebalck A, Brodner G, Van Aken H. The effects of adding sufentanil to bupivacaine for postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anesth Analg*. 1997; 85:124-129.
157. Liu SS, Allen HW, Olsson GL. Patient-controlled epidural analgesia with bupivacaine and fentanyl on hospital wards. *Anesthesiology*. 1998; 88:688-695.
158. Rygnestad T, Borchgrevink PC, Eide E. Postoperative epidural infusion of morphine and bupivacaine is safe on surgical wards. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997; 44:868-876.

159. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology*. 1995; 82:1474-1506.
160. Kehlet H, Willmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg*. 2002;1 83:630-644.
161. Bonnet F, Marret E. Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. *Br J Anaesth*. 2005; 95:52-58.
162. Basse L, Hjort Jakobsen D, Billesbolle P, Werner M, Kehlet H. A clinical pathway to accelerate recovery after colonic resection. *Ann Surg*. 2000; 232(1):51-57.
163. Basse L, Madsen JL, Kehlet H. Normal gastrointestinal transit after colonic resection using epidural analgesia, enforced oral nutrition and laxative. *Br J Surg*. 2001; 88:1498-1500.
164. Rathmell JP, Wu CL, Sinatra RS, Ballantyne JC, Ginsberg B, Gordon DB, et al. Acute post-surgical pain management: A critical appraisal of recurrent practice. *Reg Anesth Pain Med*. 2006; 31:1-42.
165. Roe BB. Are postoperative narcotics necessary? *Arch Surg*. 1963; 87:912-915.
166. Sechzer PH. Objective measurement of pain. *Anesthesiology*. 1968; 29:209-210.
167. Sechzer PH. Studies in pain with the analgesic-demand system. *Anesth Analg*. 1971; 50:1-10.
168. Etches RC. Patient-Controlled Analgesia. *Surg Clin North Am*. 1999; 79(2):297-312.
169. Ferrante FM. Patient characteristics influencing effective use of patient-controlled analgesia. En: Ferrante FM, Ostheimer GW, Covino BG, eds. *Patient-Controlled Analgesia*. Massachusetts, Blackwell Scientific Publications. 1990; 51-60.
170. Ready LB. PCA is effective for older patients-but are there limits? *Anesthesiology*. 2000; 93:597-598.
171. Gabrielyczuk MR. Implementing PCA-the importance of information and control. *Anaesthesia*. 1998; 53(10):1028-1030.
172. Owen H, Plummer JL, Armstrong I, Mather LE, Cousins MJ. Variables of patient-controlled analgesia: I bolus size. *Anaesthesia*. 1989; 44:7-10.
173. Ginsberg B, Gil KM, Muir M, Sullivan F, Williams DA, Glas PSA. The influence of lockout intervals and drug selection on patient-controlled analgesia following gynecological surgery. *Pain*. 1995; 62:95-100.
174. Owen H, Szekely SM, Plummer JL, Cushnie JM, Mather LE. Variables of patient-controlled analgesia: II concurrent infusion. *Anaesthesia*. 1989; 44:11-13.
175. Langlade A. Analgésie contrôlée par le patient. Bénéfices, risqué, modalités de surveillance. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1998; 17:585-598.
176. Miaskowski K, Crews J, Ready LB, Paul SM, Ginsberg B. Anesthesia-based pain services improve the quality of postoperative pain management. *Pain*. 1999; 80:23-29.
177. Ballantyne JC, Carr DB, Chalmes TC, Dean Keith BG, Angelillo IF, Mosteller F. Postoperative patient-controlled analgesia: meta-analyses of initial randomized control trials. *J Clin Anesth*. 1993; 5:182-193.

178. Lehmann KA. Patient-Controlled Intravenous Analgesia for Postoperative Pain Relief. En "Advances in pain research and therapy". New York, Raven Press, 1991; 18:481-503.
179. Ashburn MA, Love G, Pace NL. Respiratory-related critical events with intravenous patient-controlled analgesia. *Clin J Pain*. 1994; 10:52-56.
180. López-Abente Ortega G. La situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: [www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/doc/situacionCancer.pdf](http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/doc/situacionCancer.pdf). 2009.
181. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle F. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*. 2007;18:581-92.
182. Gondos A, Bray F, Brewster DH, Coebergh JW, Hakulinen T, Janssen-Heijnen ML, Kurtinaitis J, Brenner H; EUNICE Survival Working Group. Recent trends in cancer survival across Europe between 2000 and 2004: a model-based period analysis from 12 cancer registries. *Eur J Cancer*. 2008;44:1463-75.
183. Borrás JM, Pareja L, Peris M, Espinas JA. Analysis of cancer incidence, survival and mortality according to the main tumoral localizations, 1985-2019: colorectal cancer. *Med Clin(Barc)*. 2008;131:58-62.
184. Liska D, Lee SW, Nandakumar G. Laparoscopic Surgery for Benign and Malignant Colorectal Diseases. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques* 2012; 22:165-74.
185. Adam J, Ades AE, Aslan T, Barnett D, Vetter N, Watkins M, Watson P. Laparoscopic surgery for colorectal cancer. *National Institute for Health and Clinical Excellence*. 105. 2009.
186. Milsom JW, Böhm B, Nakajima K. History of surgery laparoscopic. *Laparoscopic Colorectal Surgery*. 2006;53-65.
187. Murray A, Lourenco T, de Verteuil R, Hernandez R, Fraser C, McKinley A, Krukowski Z, Vale L, Grant A. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of laparoscopic surgery for colorectal cancer: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2006;10:1-141.
188. Reza MM, Blasco JA. Eficacia y seguridad de la cirugía laparoscópica vs cirugía abierta en el cáncer colorrectal. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS), Área de Investigación y Estudios Sanitarios Agencia Laín Entralgo; Septiembre 2004. CE03/2004.
189. Steele SR, Brown TA, Rush RM, Martin MJ. Laparoscopic vs. open colectomy for colon cancer: Results from a large nationwide population-based analysis. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:583-591.
190. López K, Francisco, Bellolio R, Felipe, León G, Francisca, & Arriagada J, Ivette. (2006). Cirugía laparoscópica en el tratamiento del cáncer colorrectal. *Rev Chil Cir*. 2006; Ago58( 4 ):308-314.
191. Clinical outcomes of surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer: *N England J med*. 2004; 350:2050-2059.

192. Tjandra JJ, Chan MK. Systematic review on the short-term outcome of laparoscopic resection for colon and rectosigmoid cancer. *Colorectal An.* 2006; 8:375-388.
193. Kehlet H. Surgical stress response dose endoscopic surgery conference an advantage? *World J Surg.* 1999; 23:801-7.
194. Muñoz-Blanco F, Salmeron J, Santiago J, Markote C. Complicaciones del dolor postoperatorio. *Rev Soc Esp Dolor.* 2001;8:194-211.
195. Jayaraman L, Sood J. Manejo del dolor después de los procedimientos laparoscópicos. *Anestesia en cirugía laparoscópica.* Sood y jain: Jaypee Brothers Medical Publishers. 2010.
196. Veldkamp R, Gholghesai M, Bonjer HJ, Meijer DW, Buunen M, Jeekel J, et al. Laparoscopic resection of colon cancer: Consensus of the European Association of Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc.* 2004; 18:1163-1165.
197. Fotiadis RJ, Badvie S, Weston MD, Allen-Mersh C. Epidural analgesia in gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 2004; 91:828-41.
198. Pöpping DM, Elia N, Marret E, Remy C, Tramèr MR. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. *Arch Surg.* 2008; 143:990-9.
199. Rigg JR, Samozik K, Myles PS, Silbert BS, Peyton PJ, Parsons RW, et al. Epidural anesthesia and analgesia and outcome of major surgery. A randomized trial. *Lancet.* 2002; 359:1276-82.
200. Park WY, Thompson JS, Lee KK. Effect of epidural anesthesia and analgesia on postoperative outcome. A randomized controlled veterans affairs, comparative study. *Ann Surg.* 2001; 243:560-71.
201. Wijesundera DN. Epidural anaesthesia and survival after intermediate to high risk non cardiac surgery: a population based cohort study. *Lancet.* 2008; 37:562-569.
202. De Sèze MP, Sztark J, Janvier G, Joseph PA. Severe and long lasting complications of the nerve root and spinal cord after central neuraxial blockade. *Anesth Analg.* 2007; 104:97-9.
203. Brull R, MacCartney CJ, Chaw VW, El-Beheiry H. Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk. *Anesth Analg.* 2007; 104:965-74.
204. Frustran N, Dalmau A, Sabate A. Analgesia postoperatoria mediante infusión continúa de anestésico local en la incisión quirúrgica tras cirugía abdominal. Revisión sistemática de la bibliografía. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2011; 58:337-344.
205. Dohi S, Kithahala LM, Toyooka H, Ohtani M, Namiki A, Tausis A, et al. An analgesic action of intravenously administered lidocaine on dorsal horn neurons responding to noxious thermal stimulation. *Anesthesiology.* 1979; 51:123-126.
206. Woolf CJ, Wiesenfeld-Hallin Z. The systemic administration of local anesthetics produces a selective depression of C afferent fiber evoked activity in the spinal cord. *Pain.* 1985; 23:361-74.

207. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia: treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg.* 1993; 77:362-79.
208. Cervero F. Visceral pain: mechanisms of Peripherals and central sensitization. *Ann Med.* 1995; 27:235-239.
209. 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. *Anesthesiology.* 2007;107:461-468.
210. Gupta A. Wound infiltration with local anaesthetics in ambulatory surgery. *Current Opinion in Anesthesiology.* 2010; 23:708-713.
211. Capelle W. Die Bedeutung des wundschmerzes und seiner ausschaltung fur dan ablauf der atmung bei laparotomierten. *Dtsch Z Chir.* 1935; 246:466.
212. Blades B, Ford WB. A method for control of postoperative pain. *Surg Gynaecol Obstet.* 1950; 91:524.
213. Samarji WN. Rectus sweat analgesia in the control of postoperative abdominal pain and its influence on pulmonary function and complication. *Proceedings of the 5th Congress Anaesthesiology; 1972; Kyoto, Japan.* New York: Elsevier; 1973.
214. Petterson N, berggren P, Larsson M, Westman B, Hahn RG. Pain relief by wound infiltration with bupivacaine or high-dose ropivacaine after inguinal repair. *Reg Anesth Pain Med.* 1999; 24:569-575
215. Lohsriwt V, Lert-akayamane N, Rushatamukyanut W. Efficacy of preincisional bupivacaine or high dose ropivacaine on postoperative pain relief after appendectomy: Prospective double blind randomized trial. *World J Surg.* 2004; 28:947-950.
216. Gupta A, Favaio S, Perniola A, Magnuson A, Berggren L. A meta-analysis of the efficacy of wound catheters for post-operative pain management. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011; 55:785-796.
217. Chan SK. Lai PB. Li PT. Wong J. Karmakar MK. Lee KF. Gin T. The analgesic efficacy of continuous wound instillation with ropivacaine after open hepatic surgery. *Anaesthesia.* 2010; 65:1180-1186.
218. Liu S, Richman J, Thirlby R, Wu CL. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg.* 2006; 203:914-932.
219. Leone S, Di Cianni S, Casati A, Fanelli G. Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. *Acta Biomed.* 2008; 79:92-105.
220. Ventham N, Hughes M, O'Neill S, Johns N, Brady R, Wigmore S. Systematic review and meta-analysis of continuous local anesthetic wound infiltration versus epidural analgesia for postoperative pain following abdominal surgery. *British Journal of Surgery.* 2013; 100:1280-1289.

221. Rackelboom T, Le Strat S, Silvera S, Schmitz T, Bassot A, Goffinet F, Ozier Y, Beaussier M, Mignon A. Improving continuous wound infusion effectiveness for postoperative analgesia after cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2010; 116:893-900.
222. Sherwinter D, Ghaznavi A, Spinner D, Savel RH, Macura JM, Adler H. Continuous infusion of intraperitoneal bupivacaine after laparoscopic surgery: a randomized controlled trial. *Obes Surg.* 2008; 18:1581-1586.
223. Kun J. Continuous wound catheter system delivering local anesthetic for postoperative pain control. *General surgery news.* 2007; 33:16-17.
224. Bianconi M, Ferraro L, Ricci R, Zanolli G, Antonelli T, Giulia B, et al. The pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine continuous wound instillation after spine fusion surgery. *Anesth Analg.* 2004; Jan;98(1):166-172.
225. Gottschalk A, Burmeister MA, Radtke P, Krieg M, Farokhzad F, Kreissl S, et al. Continuous wound infiltration with ropivacaine reduces pain and analgesic requirement after shoulder surgery. *Anesth Analg.* 2003;Oct; 97(4):1086-1091.
226. Vintar N. Wound catheter techniques for postoperative analgesia. *Period biol.* 2009; 111:227-230.
227. Frustran N, Dalmau, A, Ferreres E, Camprubí I, Sanzol R, Redondo S, Kreisler E, Biondo S, Sabaté A. Postoperative analgesia with continuous wound infusion of local anaesthesia vs saline: a double-blind randomized, controlled trial in colorectal surgery. *Colorectal Disease.* 2015; 17:342–350.
228. Eldaba A, Lofty M. Different local anesthetic technique for postoperative analgesia in open cholecystectomy. *Ain-Shams Journal of Anesthesiology.* 2015; 08:252–258.
229. Fredman B, Shapiro A, Zohar E, Feldman E, Shorer S, Rawal N, et al. The analgesic efficacy of patient controlled ropivacaine instillation after Cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2000; Dec;91(6):1436-40.
230. Chung D, Jin Lee Y, Hyun M, Jong H, Won G, Cho H, Nam E, Kim S, Kim J, Kim Y, Kim S. The ON-Q pain management system in elective gynecology oncologic surgery: Management of postoperative surgical site pain compared to intravenous patient-controlled analgesia. *Obstet Gynecol Sci.* 2013; 56(2):93–101.
231. Dowling R, Thielmeier K, Ghaly A, Barber D, Boice T, Dine A. Improved pain control after cardiac surgery: results of a randomized, double-blind, clinical trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; Nov;126(5):1271-1278.
232. Karakaya D, Baris S, Ozkan F, Demircan S, Gok U, Ustun E, et al. Analgesic effects of interpleural bupivacaine with fentanyl for post-thoracotomy pain. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004; Aug;18(4):461-465.
233. Axelsson K, Nordenson U, Johanson E, Rawal N, Ekback G, Lidgran G, et al. Patient-controlled regional analgesia (PCRA) with ropivacaine after arthroscopic subacromial decompression. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003; Sep;47(8):993-1000.

234. Blumenthal S, Dullenkopf A, Rentsch K, Borgeat A. Continuous infusion of ropivacaine for pain relief after iliac crest bone grafting for shoulder surgery. *Anesthesiology*. 2005; Feb;102(2):392-397.
235. Gottschalk A, Burmeister MA, Radtke P, Krieg M, Farokhzad F, Kreissl S, et al. Continuous wound infiltration with ropivacaine reduces pain and analgesic requirement after shoulder surgery. *Anesth Analg*. 2003; Oct;97(4):1086-1091.
236. LeBlanc KA, Bellanger D, Rhynes VK, Hausmann M. Evaluation of continuous infusion of 0.5% bupivacaine by elastomeric pump for postoperative pain management after open inguinal hernia repair. *J Am Coll Surg*. 2005; Feb;200(2):198-202.
237. Ruiz-Rabelo JF, Monjero I, Torregrosa-Gallud A, Delgado L, Cuesta MA. Programas de rehabilitación multimodal (fast-track) en cirugía laparoscópica colorrectal. *Cir Esp*. 2006; 80(6):361-368.
238. Stephen AE, Berger DL. Shortened length of stay and hospital cost reduction with implementation of an accelerated clinical care pathway after elective colon resection. *Surgery*. 2003; 133:277-282.
239. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology*. 1941;2:281-4.
240. Dripps RD, Lamont A, Eckenhoff JE. The role of anesthesia in surgical mortality. *JAMA* 1961; 178:261.
241. Keats AS. The ASA Classification of physical status a recapitulation. *Anesthesiology*. 1978; 49:233.
242. Lavand'Homme P, Roelants F, Waterloos H, De Kock M. Postoperative analgesic effects of continuous wound infiltration with diclofenac after elective cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2007; 106:1220–1225.
243. Charúa L, De la Torre A, Raña R, López E, Ramiro J, Ávila C, et al. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento del carcinoma de colon y recto. Tratamiento del cáncer de colon y recto. *Rev Gastroenterol Mex*. 2008; 73(02):121-125.
244. Campillo A, Flores B, Soria V, Candel M, Andres B et al. Sistema POSSUM. Un instrumento de medida de la calidad en el paciente quirúrgico. *Cir Esp*. 2006; 80(6):395-399.
245. Tekkis P, Prytherch D, Kocher H, Senapati A, Poloniecki J, et al. Development of a dedicated risk-adjustment scoring system for colorectal surgery (colorectal POSSUM). *British Journal of Surgery*. 2004; 91:1174–1182.
246. Fraccalvieri D, Biondo S. Índices pronósticos de mortalidad postoperatoria en la peritonitis del colon izquierdo. *Cir Esp*. 2009; 86(5):272–277.
247. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-Based Surgical Care and the Evolution of Fast-Track Surgery. *Ann Surg*. 2008; 248:189–198.
248. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, Bonjer HJ, Haglind E, Pahlman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy A. COLOR study group

- Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short term outcomes of a randomized trial. *Lancet Oncol.* 2005; 6:477-484.
249. Ruiz-Rabelo J, Monjero I, Torregrosa-Gallud A, Delgado L, Cuesta MA. Programas de rehabilitación multimodal (fast-track) en cirugía laparoscópica colorrectal. *Cir Esp.* 2006; 80(6):361-368.
  250. Johns N, O'Neill S, Ventham NT, Barron F, Brady RR, Daniel T. Clinical effectiveness of transversus abdominis plane (TAP) block in abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2012; 14:e635-e642.
  251. Richman JM, Liu SS, Courpas G, et al. Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. *Anesth Analg.* 2006; 102:248-257.
  252. Sammour T, Kahokehr A, Soop M, Hill AG. Peritoneal damage: the inflammatory response and clinical implications of the neuro-immuno-humoral axis. *World J Surg.* 2010; 34:704-720.
  253. Paddison JS, Booth RJ, Fuchs D, Hill AG. Peritoneal inflammation and fatigue experiences following colorectal surgery: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology.* 2008; 33:446-454.
  254. Ventham N, O'Neill S, Johns N, Brady R, Fearon K. Evaluation of Novel Local Anesthetic Wound Infiltration Techniques for Postoperative Pain Following Colorectal Resection Surgery: A Meta-analysis. *Diseases of the Colon & Rectum.* 2014; 57(2):237-250.
  255. Meltem H, Kaan K, Murat Y, Serdar S. Bupivacaine infusion above or below the fascia for postoperative pain treatment after abdominal hysterectomy. *Regional Anesthesia.* 2008; Dec:107(6):2068-2072.
  256. Yndgaard S, Holst P, Bjerre-Jepsen K, Thomsen CB, Struckmann J, Mogensen T. Subcutaneously versus subfascially administered lidocaine in pain treatment after inguinal herniotomy. *Anesth Analg.* 1994; 79:324-327.
  257. De Almeida MC, Figueredo G, Pereira H, Brunharo GM, Kauling AL. Postoperative analgesia: comparing continuous epidural catheter infusion of local anesthetic and opioid and continuous wound catheter infusion of local anesthetic. *Rev Bras Anesthesiol.* 2011; 61:293-303.
  258. Campolo M, Molin D, Rawal N, Soldati A. Infusion con cateter multiperforado para el control del dolor: características de distribución de la infusión y de rotura de cuatro cateteres utilizados habitualmente. Presentación oral en el congreso ESRA, Porto, Septiembre 2010.
  259. Campolo M, Molin D, Rawal N, Soldati A. Protocols to compare infusion distribution of wound catheters. *Medical Engineering & Physics.* 2012; 34:326-332.
  260. Shen-Gunther J. Intrafascial catheter introducer system and method of delivery of postoperative anesthetics. Patent Application Publication. Aug; 2007.
  261. Fulcrand J, Lannoy D, Decaudin B, Odou P. La douleur postopératoire. *Le moniteur Hospitalier.* 2010;Nov;230.

262. Pujol E, Faulí A, Anglada MT, López A, Pons M, Fàbregas N. Levobupivacaína 0,5% frente a ropivacaína 0,5% en el bloqueo poplíteo con dosis única de anestésico local por abordaje posterior dirigido por ecografía para cirugía de hallux valgus unilateral. *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación*. 2010; 57:288-292.
263. Fournier R, Faust A, Chassot O, Gamulin Z. Levobupivacaine 0.5% Provides Longer Analgesia After Sciatic Nerve Block Using the Labat Approach Than the Same Dose of Ropivacaine in Foot and Ankle Surgery. *Anesthesia & analgesia*. 2010; May; 110(5):1486-1489.
264. Papagiannopoulou P, Argiriadou H, Georgiou M, Papaziogas B, Sfyra E, Kanakoudis F. Preincisional local infiltration of levobupivacaine vs ropivacaine for pain control after laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Endoscopy*. 2003; 17(12):1961-1964
265. Sistla SCh, Sibal AK, Ravishankar M. Intermittent wound perfusion for postoperative pain relief following upper abdominal surgery: a surgeon's perspective. *Pain Practice*. 2009; 9:65-70.
266. Car DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet*. 1999; 353(9169):2051-2058.
267. Dauber A, Ure BM, Neugebauer E, Schmitz S, Troldl H. The incidence of postoperative pain on surgical wards. Results of different evaluation procedures. *Anaesthesist*. 1993; 42:448-454.
268. Díez F, Marcos JM, Baticón P, Montes A, Bermejo JC, Merino M. Concordancia entre la escala verbal numérica y la escala visual analógica en el seguimiento del dolor agudo postoperatorio. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación*. 2011; 58:279-282.
269. Soler Company E, Faus Soler MT, Montaner Abasolo MC. El dolor postoperatorio en la actualidad: un problema de calidad asistencial. *Farm Hosp*. 2000; 24(3):123-135.
270. Soler Company E, Faus Soler MT, Montaner Abasolo MC, Morales Olivas F, Martínez-Pons Navarro V. Identificación de los factores que influyen en el dolor postoperatorio. *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación*. 2001; 48:163-170.
271. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg*. 1991; 78:355-360.
272. Neary WD, Heather BP, Earnshaw JJ. The Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity (POSSUM). *Br J Surg*. 2003; 90: 157-165.
273. Prytherch DR, Whiteley MS, Higgins B, Weaver PC, Prout WG, Powell SJ. POSSUM and Portsmouth POSSUM for predicting mortality. Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity. *Br J Surg*. 1998; 85:1217-1220.
274. Portillo I, Idígoras I, Ojembarrena E, Arana-Arri E, Zubero MB, Pijoán JI, Lopez Urrutia A, Marqués ML. Principales resultados del programa de cribado de cáncer colorrectal en el País Vasco. *Gac Sanit*. 2013;Ago;27(4):358-361.
275. Portillo I, Idígoras I, Ojembarrena E, Arana-Arri E, Hurtado JI, Rosalba B, Tapia M, Peña ML. Lesiones detectadas en el programa de cribado de cáncer

- colorrectal en el País Vasco: primera ronda 2009-2011. *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36(5):301-308.
276. Vilá Barriuso E. Efecto del remifentanilo en perfusión continua comparado con dosis discontinuas de fentanilo en cirugía torácica con resección pulmonar. Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Barcelona. Mayo, 2009.
  277. Laparoscopic surgery for colorectal cancer. National Institute for Health and Clinical Excellence, technology appraisal guidance [TA105]. August 2006.
  278. Jeffrey W. Bartholomäus B. Kiyokazu N. *Laparoscopic Colorectal Surgery*. 2006 Second Edition. 53-65.
  279. Hahnenkamp K, Theilmeier G, Van Aken HK, Hoenemann CW. The effects of local anesthetics on perioperative coagulation, inflammation, and microcirculation. *Anesth Analg*. 2002; 94:1441-1447.
  280. Gupta A, Perniola A, Axelsson K, Thorn SE, Crafoord K, Rawal N. Postoperative pain after abdominal hysterectomy: a double-blind comparison between placebo and local anesthetic infused intraperitoneally. *Anaesth Analg*. 2004; 99:1173-1179.
  281. Gupta A, Thorn SE, Axelsson K, Larsson LG, Agren G, Holmstrom B, et al. Postoperative pain relief using intermittent injection of 0,5% ropivacaine through catheter after laparoscopic cholecistectomy. *Anesthe Analg*. 2002; 95:450-456.
  282. Loro JM, Tur A, Aparicio R, Castro F, Matoses JS, Pelaez MS, et al. Experiencia en el uso de catéteres incisionales multiperforados para analgesia post-operatoria en cirugía torácica y abdominal mayor. Abstract N° 162. VIII Congreso de la Sociedad Española del Dolor. IX Reunión Iberoamericana. Madrid; 2010.
  283. Lluís F, Romero M, Marquez JF, Otaolauruchi JS, Zarco A. Seguridad de un catéter multiperforado implantado en la herida quirúrgica para la infusión continua de anestésicos locales en la analgesia post-operatoria. *Cir esp*. 2011; 89(9):613-617.
  284. Ferreira L, Lopez-Picado A, Lamata L, Ceballos M, Ibañez C, Pipaon L, Lamata F, Antónanzas F, Valero C, Aizpuru F. Postoperative Analgesia by Infusion of Local Anesthetic into the Surgical Wound after Modified Radical Mastectomy: A Randomized Clinical Trial. *PRS Journal*. 2014; 134(6):862-870.
  285. García-Peñin A, Guisado-Moya B, Montalvo-Moreno JJ. Riesgos y complicaciones de la anestesia local en la consulta dental. *Estado actual*. *RCOE*. 2003; 8(1):41-63.
  286. Quintana-Puerta JE, Cifuentes-Hoyos V. Toxicidad sistémica por anestésicos locales. *Rev CES Med*. 2014; 28(1):107-118.
  287. Corso OH, Morris RG, Hewett PJ, Karatassas A. Safety of 96 Hour Incision Site Continuous Infusion of Ropivacaine for Postoperative Analgesia After Bowel Cancer Resection. *Ther Drug Monit*. 2007;Feb;29(1):57-63.

288. Yokogawa K, Shimomura S, Ishizaki J, Shimada T, Fukuwa C, Kawada M, et al. Involvement of alpha1-acid glycoprotein in inter-individual variation of disposition kinetics of ropivacaine following epidural infusion in off-pump coronary artery bypass grafting. *J Pharm Pharmacol.* 2007; 59(1):67-73.
289. Hong D, Flood P, Diaz G. The Side Effects of Morphine and Hydromorphone Patient-Controlled Analgesia. *Anesth Analg.* 2008;107:1384 –1389.
290. Miaskowski C. A review of incidence, causes, consequences and management of gastrointestinal effect associated with postoperative opioid administration. *J Perianesth Nurs.* 2009; 24:222-228.
291. Carroll J, Alavi K. Pathogenesis and management of postoperative ileus. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009; Feb;22(1):47-50.
292. Goularts A, Martins S. Íleo paralítico pós-operatório: fisiopatologia, prevenção e tratamento. *Rev Port Coloproct.* 2010; 7(2):60-67.
293. Rincón-García A, Chacin-Pena B. Reducción del dolor de hombro en Laparoscopia Ginecológica. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2004; 64(4):183-187.
294. Denco L. Effect of heating and humidifying gas on patients undergoing awake laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2001; 8(2):247-251.
295. Bisgaard T, Klarskov B, Rosenberg J, Kehlet H. Characteristics and prediction of early pain after laparoscopy cholecystectomy. *Pain.* 2001; 90(3):261-269.
296. Wang Z, Cao X, Chang Y. Shoulder pain alter laparoscopic cholecystectomy. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2001; 39(11):858-860.
297. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colonic Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg.* 2013; 37:259-284.
298. Grupo Español de Rehabilitación Multimodal (GERM). Protocolos de consenso. Disponibles en: [www.ftsurgery.com/images/web](http://www.ftsurgery.com/images/web).
299. Greco M, Capretti G, Baretta L, et al. Enhanced Recovery Program in Colorectal Surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg.* 2014; 38:1531-1541.
300. Ribera H, Esteve N, Garrido JP. La transición de dolor agudo postoperatorio a crónico: ¿qué sabemos? *Rev Soc Esp Dolor.* 2012; 19(4):197-208.
301. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet.* 2006; 367;1618-1625.
302. Akkaya T, Ozkan D. Chronic post-surgical pain. *Agri.* 2009; 21(1):1-9.
303. Dura R, De Andres J. A review of clinical evidence supporting techniques to prevent chronic postoperative pain syndromes. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2004; 51(4):205-212.
304. Dworkin RH, McDermott MP, Raja SN. Preventing chronic postsurgical pain: how much of a difference makes a difference? *Anesthesiology.* 2010; 112(3): 516-518.
305. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth.* 2008; 101(1):77-86.

306. Schnabel A, Pogatzky-Zahn E. Predictors of chronic pain following surgery. What do we know? *Schmerz*. 2010 Sep;24(5):517-531;quiz 532-533.
307. McRae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth* 2008; 101:77-86.
308. Brandsborg B, Nikolajsen L, Hansen CT, Hansen CT, Kehlet H, Jensen TS. Risk factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study. *Anesthesiology*. 2007; 106(5):1003-1012.
309. Nikolajsen L, Sorensen HC, Jensen TS, Kehlet H. Chronic pain following caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48:111-116.
310. Eisenach, J.C. Treating and preventing chronic pain: a view from the spinal cord—Bonica Lecture, ASRA Annual Meeting. *Reg Anesth Pain Med*. 2006; 31:146–151.
311. Celerier E, González JR, Maldonado R, Cabañero D, Puig MM. Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase. *Anesthesiology*. 2006; 104:546-555.
312. Cabañero D, Campillo A, Célérier E, Romero A, Puig MM. Pronociceptive effects of remifentanil in a mouse model of postsurgical pain: effect of a second surgery. *Anesthesiology*. 2009; 111:1344-1345.
313. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, Chauvin M. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*. 2005; 103:147-155.
314. 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; 24:608-616
315. 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; 23:605-611.
316. Katz J, Clarke H. Preventive analgesia and beyond: current status, evidence and futures directions. In: Macintyre PE (editor). *Clinical Pain Management: Acute Pain*. UK 2008. p. 154-198.
317. Brennan TJ, Kehlet H. Preventive analgesia to reduce wound hyperalgesia and persistent postsurgical pain. *Anesthesiology*. 2005; 103:681-683.
318. Reuben SS. Preventing the development of complex regional pain syndrome after surgery. *Anesthesiology*. 2004; 5:1215-1224.
319. Chauvin M. Farmacología de los opiáceos y de los antagonistas de la morfina. *Enciclopedia medicoquirúrgica, Tratado de Anestesia*. Ed. Elsevier Masson, Paris 1999, 36-371-A-10.

# **ANEXOS**



## 9. ANEXOS

### 9.1 ANEXO: 1

#### PROTOCOLO DE MANEJO PERIOPERATORIO EN CIRUGIA COLORRECTAL (Unidad de Cirugía Colorrectal – Hospital Galdakao-Usansolo)

##### 1. Información preoperatoria del itinerario a seguir por el paciente:

- Diagnóstico
- Opciones terapéuticas:
  - Diferentes alternativas si las hubiera.
- Preparación preoperatoria:
  - Suspensión de antiagregantes, anticoagulantes, ...
  - Hojas de dieta sin residuos.
  - Hoja de información de preparación cólica.
  - Dar laxante osmótico (Citrafleet®) si procede.
- Técnica quirúrgica:
  - Vía de abordaje.
  - Necesidad o no de ostomía.
- Asistencia postoperatoria (anticipar las medidas que se seguirán en dicho periodo).
- Consentimiento informado (CI).

##### 2. Preparación intestinal:

- Llamada telefónica desde admisión / secretaría de Cirugía una semana antes de la fecha de ingreso, indicándose fechas de la preparación cólica (si procede), fecha de ingreso y fecha de intervención quirúrgica.
- Inicio de dieta sin residuos hasta ingreso.

- Dieta sin residuos + preparación cólica (Citrafleet®) en casos seleccionados:

- Preparación cólica 4 días antes del ingreso (día -5) si no se ha realizado ésta las dos semanas anteriores.
- Preparación cólica 24 horas antes del ingreso (día -2) en cirugía rectal con anastomosis o si se precisa colonoscopia (tatuaje) el día del ingreso.

3. Ingreso día -1 a las 9.00

4. Protocolo día -1:

- Pruebas cruzadas y reserva de sangre.
- Protocolo de acogida en planta por parte de enfermería.
- Ajuste de medicación según protocolo de Anestesia (informe preoperatorio).
- Profilaxis antitromboembólica con heparina de bajo peso molecular a las 20.00.
- Omeprazol 40 mg iv a las 22.00.
- Hipnótico a las 22.00 (Lorazepam 1 mg).
- Dieta líquida ad libitum hasta 00.00.
- Estancia activa.
- Enemas de limpieza a la tarde y/o noche según preparación previa.

5. Protocolo día 0:

- Vendaje de EEII.
- Preparación de campo quirúrgico:
  - Rasurado con maquinilla eléctrica.
  - Pintado antiséptico con clorhexidina alcohólica.

## 6. Recepción en quirófano y cuidados preoperatorios:

- Comprobación de datos demográficos, diagnóstico y procedimiento.
- Cateterización de vía venosa periférica.
- Cumplimentación del Check-List.
- Profilaxis antibiótica (ATB), en quirófano, inmediatamente antes de comenzar la IQ, dosis única:
  - Cirugía colónica: Amoxicilina/Ac. clavulánico 2 g iv.
  - Cirugía rectal: Cefotaxima 1 g iv + Metronidazol 500 mg iv.
  - Si alergia a Betalactámicos: Gentamicina 80 mg + Clindamicina 600 mg.
  - REPETIR a las dos horas de su administración si procedimiento prolongado, pérdidas hemáticas > 1000 ml o fluidoterapia > 1500 ml.
  - MANTENER como tratamiento ATB con los fármacos usados en la profilaxis si rotura de la normas de asepsia-antisepsia, contaminación intraoperatoria,...
- Sondaje urinario sistemático (check list independiente).
- Posicionamiento del paciente en decúbito supino con extremidades inferiores en abducción (Lloyd-Davies) y protección de extremidades y hombros.

## 7. Protocolo anestésico:

- No vía central salvo casos seleccionados.
- No catéter epidural salvo casos seleccionados (por ejemplo: Amputación Abdomino Perineal).

- Uso liberal de dexametasona y ondasetrón para profilaxis y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios.
- Uso restrictivo de la fluidoterapia intraoperatoria.
- Uso restrictivo de la hemoterapia.
- Mantenimiento de temperatura (mantas neumáticas, sueros templados).

8. Protocolo quirúrgico:

- Desinfección de la piel con solución de clorhexidina alcohólica (evaporación).
- Equipos plásticos desechables.
- Abordaje laparoscópico salvo contraindicación.
- Incisiones de asistencia transversas.
- Uso sistemático de protectores plásticos de heridas quirúrgicas.
- Minimizar pérdidas hemáticas.
- Catéter interfascial (proyecto de investigación en marcha).
- Uso selectivo de drenajes.
- Si cirugía laparotómica o incisión de asistencia mayor de lo previsto por motivos técnicos → cambio de campos quirúrgicos, instrumental, batas,... más preparación de nuevo campo quirúrgico con pintado antiséptico de la herida (clorhexidina acuosa).
- Cierre de pared abdominal monoplano monofilamento.

9. Medidas postoperatorias inmediatas:

- Retirada de sonda nasogástrica.
- Paciente a URPA salvo casos seleccionados a reanimación.

10. Protocolo de cuidados postoperatorios día 0:

- Fluidoterapia 2000 ml.

- Omeprazol 40 mg iv.
- Profilaxis antitromboembólica con heparina bajo peso molecular.
- Analgesia iv con AINE (Dexketoprofeno 50 mg iv / 8 horas pautado y paracetamol 1 g iv / 8-24 h a demanda) (Metamizol 6 g iv / 24 horas y paracetamol 1 g iv / 8-24 h a demanda).
- Iniciar tolerancia a la noche (agua e infusiones).
- Incentivador respiratorio (aprendizaje y mantener su uso durante el ingreso).

#### 11. Protocolo de cuidados postoperatorios día +1:

- Levantar e iniciar deambulación.
- STOP sonda vesical salvo cirugía rectal (mantener 48 horas) (Si el paciente cursa el postoperatorio en unidad de reanimación se retirará la sonda vesical cuando suba de dicha unidad si es fecha posterior a lo anteriormente citado).
- Dieta líquida + reducción de fluidoterapia (evitar sueros salinos, dejar sueros glucosados).
- Diuréticos a dosis bajas (Furosemida 20 mg cada 12 horas).
- Control del dolor por la UDA si medidas no convencionales hasta la suspensión de las mismas.

#### 12. Protocolo de cuidados postoperatorios día +2 y sucesivos:

- Dieta semilíquida y progresiva según criterio de enfermería.
- Vía salinizada: analgesia oral con ibuprofeno cada 8-12 horas, resto de medicación oral.
- Valoración ritmo intestinal. Si procede: laxantes suaves (Hodernal® una cucharada cada 8-12 horas).

- Deambulaci3n.
- Adiestramiento de ostomía si procede.
- Pre-alta.

13. Criterios de alta:

- Tolerancia oral suficiente.
- Ausencia de fiebre.
- Analgesia adecuada por vía oral.
- Tránsito intestinal recuperado (no obligatoriedad de deposiciones).
- Retirada del drenaje salvo en anastomosis rectales o de riesgo.
- Manejo suficiente de la ostomía.
- Instrucciones al alta comprendidas y asumidas.

14. Instrucciones al alta:

- Informe de alta definitivo.
- Recetas de analgésicos orales.
- Mantener heparinizaci3n profiláctica durante 4 semanas si cirugía oncológica (Clexane® 40 mg / Hibor® 3500).
- Cita con medico atenci3n primaria / servicio enfermería ambulatorio para retirar material de sutura.
- Cita en consultas externas de Cirugía Colorrectal para retirada de drenaje / control semana posterior.
- Hoja de recomendaciones dietéticas.

## 9.2 ANEXO: 2

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE PARA LA ANALGESIA MULTIMODAL TRAS COLECTOMÍA DERECHA LAPAROSCÓPICA.**

El Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor del Hospital de Galdakao-Usansolo ha iniciado un estudio clínico piloto cuyo objetivo es comparar la calidad de la analgesia habitualmente utilizada en el postoperatorio de este tipo de cirugía, así como determinar una disminución en la aparición de efectos secundarios asociados al tratamiento con fármacos opiáceos. Usted será asignado al azar a uno de dos grupos:

1. Control del dolor postoperatorio mediante colocación de un catéter con anestesia en la región de la herida quirúrgica antes de terminar la intervención.
2. Control del dolor postoperatorio mediante tratamiento farmacológico intravenoso.

En cualquiera de los grupos que usted se encuentre, se le administrará tratamiento analgésico suplementario en el caso de que usted presente dolor.

El seguimiento del tratamiento analgésico será realizado por la Unidad de Dolor Agudo postquirúrgico del Servicio de Anestesiología durante el tiempo que sea preciso, desde que usted llegue a la Unidad de recuperación Postanestésica, y durante su estancia en la Planta de Hospitalización.

La participación en el estudio es libre y voluntaria, de forma que si decide no formar parte del mismo, su tratamiento no se verá perjudicado por su decisión. Si decide participar, usted podrá abandonar el estudio en cualquier momento, sin que ello repercuta en la calidad de su tratamiento.

A los datos obtenidos, sólo tendrán acceso de forma directa los miembros del equipo de investigación. Los resultados se utilizarán únicamente con fines científicos y de investigación. Se garantiza la confidencialidad de los datos personales de los pacientes de acuerdo con la ley orgánica de protección de datos 15/1999 del 13 de Diciembre vigente en la actualidad.

He leído y entendido este consentimiento y deseo participar en el estudio.

Fdo.

Dr.

DNI nº

Nº de Colegiado

### 9.3 ANEXO: 3

## PROTOCOLO DE LA ANALGESIA MULTIMODAL EN EL POSTOPERATORIO TRAS CIRUGÍA DE COLON LAPAROSCÓPICA

- 1) **Grupo 1:** llevará catéter interfascial, de forma que por cada cm que mida la herida quirúrgica se administrará 1 ml de anestésico local (Levobupivacaína 0.25%) a la hora, siendo el flujo máximo de administración a 10 ml/h y el mínimo de 5 ml/h. El flujo del catéter interfascial se mantendrá constante a lo largo de 48 horas. De forma conjunta, se pautará analgesia i.v con 6 gr. de Metamizol en 250 ml de suero fisiológico 0.9% en perfusión continua. Para los rescates analgésicos, el paciente portará bomba PCA de CLM i.v, programada para dispensar bolus de 2 mg a demanda del paciente con un intervalo de cierre de 15 minutos y una dosis máxima permitida de 18 mg en 4 horas. Se administrará Ondansetrón 4 mg cada 8 horas i.v si el paciente presentase náuseas y/o vómitos.
- 2) **Grupo 0:** no portará catéter interfascial. Se realizará analgesia i.v. con Metamizol 6 gr en 250 ml de suero fisiológico 0.9% en perfusión continua. Al igual que el grupo anterior el paciente portará bomba PCA de CLM i.v, programada para dispensar analgesia de rescate a demanda.

## 9.4 ANEXO: 4

# INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



GALDAKAO-USANSOLO OSPITALEA  
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO

Don **SANTIAGO RABANAL RETOLAZA**, Director Gerente del Hospital de Galdakao-Usánsolo (Bizkaia) y vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica.

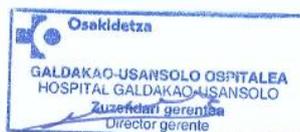
### CERTIFICA

- Que conoce la propuesta del Servicio de Anestesia del Hospital Galdakao-Usansolo para que sea realizado en este Centro el Estudio con Protocolo Analgesia cirugía colon: "Evaluación de la analgesia multimodal en el postoperatorio de la cirugía de colon laparoscópico.", que será realizado por el Dr. Joseba González García como Investigador Principal.

Que está de acuerdo con el contrato firmado entre el Centro y el promotor en el que se especifican todos los aspectos económicos de este estudio.

Que acepta la realización de dicho Estudio.

Lo que firma en Galdakao, a 30 de junio de 2011



**Firmado: D. Santiago Rabanal Retolaza**  
**DIRECTOR GERENTE HGU**



GALDAKAO-USANSOLO OSPITALEA  
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO

### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Habiendo evaluado el C.E.I.C., en su reunión del 23 de junio de 2011, el Protocolo Analgesia cirugía colon: "Evaluación de la analgesia multimodal en el postoperatorio de la cirugía de colon laparoscópico".

Don Julio Audicana Uriarte, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del HGU.

#### CERTIFICA

- Que se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Que la capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Que son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- Que el alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- Y que, tras la valoración de los aspectos éticos, metodológicos y administrativos así como de los aspectos locales e idoneidad del investigador, este Comité decide emitir **Informe Favorable** y acepta que dicho Estudio sea realizado por el Dr. Joseba González García- Servicio de Anestesia HGU..

Lo que firmo en Galdakao, a 30 de junio de 2011

El Presidente:  
DR. JULIO AUDICANA URIARTE



GALDAKAO-USANSOLO OSPITALEA  
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO

### COMPROMISO DEL INVESTIGADOR

D. Joseba González García

Hace constar:

- Que conoce y acepta participar como investigador principal en el Protocolo Analgesia cirugía colon: "Evaluación de la analgesia multimodal en el postoperatorio de la cirugía de colon laparoscópico."

Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica y por la Agencia Española del Medicamento.

Que respetará las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

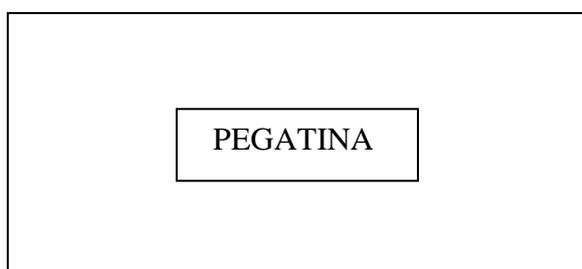
En Galdakao, a 30 de junio de 2011

Fdo.: D. Joseba González García  
**INVESTIGADOR PRINCIPAL**

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Joseba", written over a horizontal line.

## 9.5 ANEXO: 5

### EVALUACIÓN DE LA ANALGESIA MULTIMODAL EN EL POSTOPERATORIO TRAS COLECTOMÍA DERECHA LAPAROSCÓPICA



**Nº TELÉFONO:**

**DIAGNÓSTICO:**

**EDAD:            SEXO:            PESO:            ALTURA:            ASA:**

**FÁRMACOS ANALGÉSICOS QUIRÚRGICOS:**

- REMIFENTANILO:
- FENTANILO:

**INCIDENCIAS QUIRÚRGICAS:**

- DURACION DE LA CIRUGIA:
- PÉRDIDAS HEMÁTICAS:
- CONTAMINACIÓN INTRAOPERATORIA (S/N):
- INCISIÓN:
  - TIPO:
  - LONGITUD:
  - TÉCNICA DE CIERRE:

	<b>30 MINUTOS</b>	<b>2 HORAS</b>	<b>24 HORAS</b>	<b>48 HORAS</b>
<b>ENV</b>				
<b>CLM (MG)</b>				

**EFFECTOS SECUNDARIOS:**

	<b>24 HORAS</b>	<b>48 HORAS</b>
<b>SEDACIÓN (S/N)</b>		
<b>NÁUSEAS (S/N)</b>		
<b>VÓMITOS (S/N)</b>		
<b>PRURITO (S/N)</b>		
<b>RAO (S/N)</b>		
<b>ILEO PARALÍTICO (S/N)</b>		
<b>TOXICIDAD ANESTÉSICO LOCAL (S/N)</b>		
<b>HEMATOMA HERIDA (S/N)</b>		
<b>INFECCIÓN HERIDA (S/N)</b>		

**AL ALTA:**

**HEMATOMA HERIDA (S/N):**

**INFECCIÓN HERIDA (S/N):**

## 9.6 ANEXO: 6

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE PARA ANALGESIA MULTIMODAL TRAS CIRUGIA DE COLON LAPAROSCÓPICO**

El Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor del Hospital de Galdakao-Usansolo ha iniciado un estudio clínico piloto cuyo objetivo es comparar la calidad de la analgesia habitualmente utilizada en el postoperatorio de este tipo de cirugía, así como determinar una disminución en la aparición de efectos secundarios asociados al tratamiento con fármacos opiáceos. Usted será asignado al azar a uno de dos grupos:

3. Control del dolor postoperatorio mediante colocación de un catéter con anestesia en la región de la herida quirúrgica antes de terminar la intervención.
4. Control del dolor postoperatorio mediante tratamiento farmacológico intravenoso.

En cualquiera de los grupos que usted se encuentre, se le administrará tratamiento analgésico suplementario en el caso de que usted presente dolor.

El seguimiento del tratamiento analgésico será realizado por la Unidad de Dolor Agudo postquirúrgico del Servicio de Anestesiología durante el tiempo que sea preciso, desde que usted llegue a la Unidad de recuperación Postanestésica, y durante su estancia en la Planta de Hospitalización.

La participación en el estudio es libre y voluntaria, de forma que si decide no formar parte del mismo, su tratamiento no se verá perjudicado por su decisión. Si decide participar, usted podrá abandonar el estudio en cualquier momento, sin que ello repercuta en la calidad de su tratamiento.

A los datos obtenidos, sólo tendrán acceso de forma directa los miembros del equipo de investigación. Los resultados se utilizarán únicamente con fines científicos y de investigación. Se garantiza la confidencialidad de los datos personales de los pacientes de acuerdo con la ley orgánica de protección de datos 15/1999 del 13 de Diciembre vigente en la actualidad.

He leído y entendido este consentimiento y deseo participar en el estudio.

Fdo.

Dr.

DNI nº

Nº de Colegiado

9.7 ANEXO: 7

**EVALUACIÓN DE LA ANALGESIA MULTIMODAL EN EL  
POSTOPERATORIO TRAS CIRUGÍA DE COLON  
LAPAROSCÓPICA**

<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td style="text-align: center;">PEGATINA</td> </tr> </table>	PEGATINA
PEGATINA	

**Nº TELÉFONO:**

- **INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA:**
- **FECHA:**
- **DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN:**
- **DATOS DEMOGRÁFICOS:**

Edad:                  Altura:                  Sexo:                  Peso:                  ASA:

- **SITUACIÓN BASAL PREVIO A CIRUGÍA:** (*preoperatorio* → marcar con una X donde proceda)

- **Situación cardiológica:**

Normal / IC leve                          IC moderada                          IC severa

- **Situación respiratoria**

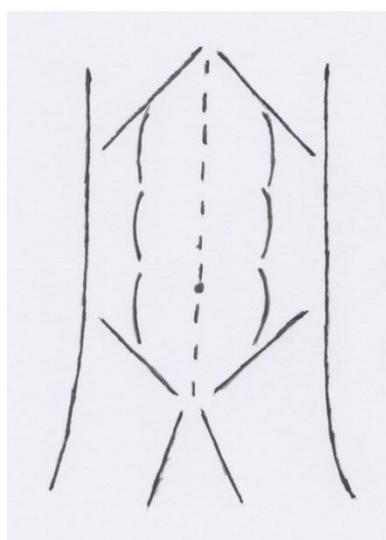
Normal                          EPOC leve                          EPOC moderado  
Disnea con ejercicio                  Disnea limitante                  Disnea de reposo  
Fibrosis / consolidación

- **ECG:**

- **TAS:**                  - **FC:**                  - **Glasgow:**                  - **Urea:**
- **Na:**                  - **K:**                  - **Hb:**                  - **Leucocitos:**

# VARIABLES QUIRÚRGICAS

- **Duración de la cirugía:**
- **Utilización de catéter interfascial:** Si / No
- **Fármacos analgésicos quirúrgicos empleados:**
  - Remifentanilo: Fentanilo:
- **Número de procedimientos** (cirugía asociada si existiera):
- **Pérdidas hemáticas estimadas:**
- **Exudado peritoneal:** Si / No
  - Seroso Pus local Generalizado (pus, sangre intestinal, ...)
- **Incisión:** Tipo: Transversa Pfannenstiel .....
  - Longitud:
  - Técnica de cierre: Puntos sueltos Sutura continua
- **Tipo de anastomosis:** Mecánica Manual
- **Número de trocares:**
- **Tamaño de los trocares:**
- **Malignidad:** Tumor localizado Adenopatías Metástasis
- **Estadio tumoral** (a posteriori):
- **Esquema corporal** (dibujar localización de trocares e incisión) :



- **Calculo del CR- Possum:**



**3. DEBIDOS AL CONSUMO DE OPIACEOS:**

	<b>8 HORAS</b>	<b>24 HORAS</b>	<b>48 HORAS</b>
<b>SEDACIÓN (S/N) *</b>			
<b>NÁUSEAS (S/N) *</b>			
<b>VÓMITOS (S/N) *</b>			
<b>PRURITO (S/N) *</b>			
<b>RAO (S/N) *</b>			
<b>ILEO PARALÍTICO (S/N)</b>			

\*Según la escala que a continuación se expone:

- > **Sedación:** 1. Inquieto, angustiado. 2. Despierto, tranquilo. 3. Adormilado. 4. Sólo responde a estímulos fuertes. 5. No responde a estímulos fuertes.
- > **Naúseas:** 0. No. 1. Un episodio. 2. Dos o más episodios.
- > **Vómitos:** 0. No. 1. Un episodio. 2. Dos o más episodios.
- > **Prurito:** 0. No. 1. Moderado. 2. Severo.
- > **RAO:** no se registrará por sondaje del paciente.

## 9.8 ANEXO: 8

### GRADO DE SATISFACCIÓN

(se realizará tras ser dado de alta por parte de la UDA)

- **Grado de satisfacción global por el tratamiento analgésico recibido:**

Insatisfactorio (1)      Regular (2)      Satisfactorio (3)      Excelente (4)

- **Calidad del sueño durante el tiempo que ha recibido el tratamiento:**

Insatisfactorio (1)      Regular (2)      Satisfactorio (3)      Excelente (4)

- **Volvería en un futuro a utilizar el mismo tratamiento analgésico:**      Si / No

## 9.9 ANEXO: 9

### ENCUESTA TELEFÓNICA → REEVALUACIÓN

*“Cuestionario de L'AVAND HOME”*

#### **A LOS 3 MESES**

- **¿Siente algún tipo de dolor en la zona de la cicatriz?** Si / No
  - En caso **afirmativo** \*: ¿ha tomado usted medicamentos para aliviarlo?
    - Todos los días                      De vez en cuando ( $\geq 2$  veces por sem.)
    - ¿Cuáles?.....
  - En caso **negativo**: ¿tiene usted alguna sensación particular en la zona de la cicatriz?
    - Picazón                      ardor                      sensibilidad                      .....

\* En los casos afirmativos se les volverá a evaluar a los pacientes

**A LOS 6 MESES**

- **Siente algún tipo de dolor en la zona de la cicatriz?** Si / No

- En caso **afirmativo**: ¿ha tomado usted medicamentos para aliviarlo?

Todos los días

De vez en cuando ( $\geq 2$  veces por sem.)

¿Cuáles?.....

- En caso **negativo**: ¿tiene usted alguna sensación particular en la zona de la cicatriz?

Picazón

ardor

sensibilidad

.....

**A LOS 12 MESES**

- **Siente algún tipo de dolor en la zona de la cicatriz?** Si / No

- En caso **afirmativo**: ¿ha tomado usted medicamentos para aliviarlo?

Todos los días

De vez en cuando ( $\geq 2$  veces por sem.)

¿Cuáles?.....

- En caso **negativo**: ¿tiene usted alguna sensación particular en la zona de la cicatriz?

Picazón

ardor

sensibilidad

.....

