



## **MANEJO PERIOPERATORIO DEL DAP EN EL CONSUMIDOR CRÓNICO DE OPIOIDES.**

**Dra. Beatriz Collado**

**Dr. Gustavo Fabregat**

**Servicio de Anestesia, Reanimación y Tratamiento del Dolor.**

**Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.**

**SARTD-CHGUV. Sesión de Formación Continuada.**

**Valencia 12 de Febrero 2008.**

### **INTRODUCCION**

El creciente rol del anestesiólogo como “médico perioperatorio” hace que las demandas sobre sus habilidades clínicas y conocimientos sean cada vez mayores. Afrontamos además un periodo de creciente complejidad médica con población cada vez más añosa y una masiva cantidad de información médica cuyo volumen crece de forma exponencial<sup>1</sup>. Una de las áreas de mayor crecimiento y que atañen de forma directa al anestesiólogo hace referencia a la evaluación y manejo perioperatorio de los pacientes con dolor crónico que se han convertido en tolerantes a los opioides<sup>2</sup>.

El dolor representa una de los motivos más frecuentes de demanda de atención médica entre la población. Una vez superada la época en la que los médicos eran reacios a prescribir opioides para el tratamiento del dolor crónico no maligno, un notable incremento en la prescripción de opioides se ha producido tanto por parte de los médicos de atención primaria como por parte de los especialistas en el tratamiento del dolor. No es pues de extrañar que muchos de los pacientes que se nos presentan a día de hoy para cirugía electiva o de urgencia estén en tratamiento por dolor crónico y que entre los fármacos que tomen se encuentren los opioides en una amplia variedad de vías de administración. Este hecho tiene implicaciones que nos atañen directamente como anestesiólogos y médicos perioperatorios; estos pacientes presentan unas necesidades peroperatorias particulares y su conocimiento es de vital importancia para un manejo óptimo de los mismos.

#### ***Epidemiología e incidencia del dolor crónico***

---

La definición de dolor más aceptada es la hecha por la IASP (*International Association for the Study of Pain*) y lo define como “una sensación desagradable y la experiencia emocional asociada debida a daño tisular real o potencial”<sup>3</sup>. Dolor crónico se definió como aquel que persistía por más de seis meses, aunque tal vez sería mejor definido como aquel dolor que persiste más allá del tiempo esperado de curación de una lesión y que puede autopertuarse incluso en ausencia de ella.

Aunque a día de hoy se desconoce la verdadera incidencia del dolor crónico entre la población, el dolor es una de las causas más frecuentes de demanda de atención médica y los pacientes con dolor usan los servicios sanitarios con mayor

frecuencia que el resto de la población con las implicaciones a nivel socioeconómico que esto tiene.

### ***Algunos conceptos sobre el dolor crónico y manejo***

El dolor crónico, cuya definición ha sido expuesta con anterioridad, y a diferencia del dolor agudo que tiene una función protectora biológica (da la alarma a nivel del tejido lesionado), no posee una función protectora y más que un síntoma puede considerarse una enfermedad en sí misma. Además se asocia a importantes alteraciones psicológicas. El dolor agudo, por el contrario, presenta pocos síntomas psicológicos y estos se suelen limitar a una ansiedad leve. Los cambios fisiológicos asociados al dolor agudo (taquicardia, hipertensión, diaforesis, etc) con los que los anestesiólogos estamos muy familiarizados, están con frecuencia ausentes en los pacientes con dolor crónico y en su lugar los trastornos afectivos son más comunes.

La farmacoterapia sigue siendo uno de los pilares fundamentales del tratamiento del dolor en general y del dolor crónico en particular. El enfoque farmacológico sigue con frecuencia la conocida escalera analgésica de la OMS y su modelo de tres escalones (*Figura 1*).

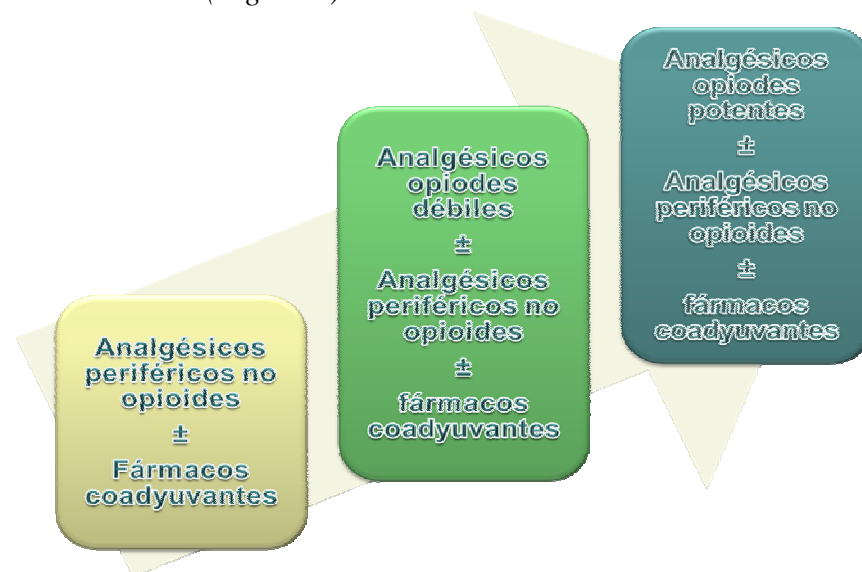


Figura 1: Escalera analgésica de la OMS.  
Adaptado de [www.who.int/cancer/palliative/painladder](http://www.who.int/cancer/palliative/painladder)

En el pasado muchos médicos eran reacios a prescribir analgésicos opioides potentes para tratar dolor crónico no maligno considerándose controvertida su utilidad hasta bien entrados los años 90 e incluso aún hoy<sup>4</sup>, a pesar de la existencia de numerosos estudios que hablaban de la seguridad y eficacia de los opioides para el tratamiento de una amplia variedad de estados de dolor no maligno<sup>1</sup>. Fue a raíz de la publicación de un documento de consenso publicado por la American Academy of Pain Medicine y la American Pain Society<sup>5</sup> que se produjo un notable ascenso en la prescripción y el uso racional por parte de los facultativos en el uso de estos fármacos para el tratamiento del dolor no maligno. Algunos trabajos hablan de que hasta el 44% de pacientes en tratamiento farmacológico por dolor crónico no maligno llevan un



opioide<sup>1</sup> en su tratamiento; además los opioides son los segundos fármacos en frecuencia de prescripción para el tratamiento del dolor crónico por detrás de los AINEs<sup>4</sup>.

Con todo esto y lo expuesto con anterioridad es de esperar encontrarnos con una frecuencia creciente a pacientes que van a ser intervenidos y que están siendo tratados por dolor crónico con algún tipo de opioide ya sea por vía oral, parenteral o por vía transdérmica.

### ***Importancia del dolor agudo postoperatorio***

---

A pesar de que es por todos conocido que el dolor postoperatorio puede tener un efecto negativo en la recuperación del paciente<sup>6</sup>, la prevalencia del mismo sigue siendo alta; hasta el 20-30% de pacientes postoperados experimentan dolor de intensidad moderado severo<sup>4</sup>. Aunque el dolor es un elemento predecible en el postoperatorio y la mayor parte de los pacientes lo asumen como necesario tras la cirugía<sup>7</sup>, el manejo del mismo de forma inadecuada es algo común y puede tener importantes implicaciones, aumentando la morbilidad y mortalidad postoperatoria<sup>8</sup> en los pacientes hospitalizados y retrasando el alta hospitalaria y aumentando el número de ingresos no esperados tras cirugía ambulatoria<sup>4</sup>. La intensidad del dolor postoperatorio además se ha relacionado recientemente con el riesgo de desarrollar dolor crónico<sup>9</sup>.

Hay cada vez más evidencias de los beneficios fisiológicos y la mejora en los resultados que se asocian con un buen alivio del dolor tras a cirugía<sup>10</sup>.

Por consiguiente el manejo agresivo del dolor perioperatorio debe ser de particular importancia en los pacientes con dolor crónico porque estos representan un grupo poblacional particularmente vulnerable a sufrir complicaciones.

## **FARMACOLOGÍA DE LOS OPIOIDES**

---

Son sustancias derivadas o no del opio y constituyen un grupo de fármacos con gran afinidad selectiva por los receptores opioides. Se caracterizan (entre otras) porque 1) actúan sobre los receptores opioides, con afinidad diferente para cada receptor, 2) su actividad analgésica es producto de su unión al receptor, 3) producen dependencia y 4) producen efectos psicológicos de intensidad y características variables.

### ***Mecanismo de acción***

---

Sus efectos están mediados a través de los receptores opioides, distribuidos por el sistema nervioso central y periférico. Los más conocidos son los mu, delta y kappa. Ampliamente distribuidos por el SNC, en el SNP se encuentran en el plexo mientérico y submucoso, vejiga urinaria y conductos deferentes. También se han encontrado receptores en las terminaciones de los nervios periféricos, al parecer responsables del procesado del dolor en el área de la inflamación.



La acción analgésica se produce cuando interaccionan con los receptores situados a nivel pre y postsináptico:

- a) Presináptico: situado en las terminaciones nerviosas de las fibras A $\delta$  y C en el asta dorsal de la médula, se produce una inhibición de la liberación de neurotransmisores excitadores (sustancia P, glutamato, aspartato, CGRP, etc)
- b) Postsinápticos: en las neuronas nociceptivas específicas y de rango amplio del asta dorsal de la médula, producen una disminución del impulso nociceptivo y de la respuesta dolorosa.

La activación de los receptores en centros mesencefálicos producen un aumento de la actividad inhibitoria de la vía descendente.

El receptor  $\mu$  es el principal en la expresión de los efectos clínicos de la analgesia, aunque algunos opioides pueden ejercer su efecto analgésico a través de receptores kappa y/o delta.

Los receptores opioides afectan a la regulación celular a través de un segundo mensajero intracelular, son receptores acoplados a proteínas G. Estas últimas se encuentran en la parte interna de la membrana celular y una vez activadas afectan la producción enzimática del segundo mensajero intracelular, el AMPc. Las diferentes proteínas G ejercen efectos inhibitorios (i), excitatorios (s) u otros (o) sobre las enzimas intracelulares o los canales de calcio.

Entre las acciones importantes tras la unión opioide-receptor-prot G se encuentran:

- 1) Inhibición de la adenilatociclasa para la formación de AMPc y con ello una disminución de la actividad de las proteínas cinasas dependientes de AMPc.
- 2) Activación de los canales de K provocando un influjo de K, hiperpolarizando la membrana y disminuyendo su respuesta
- 3) Inhibición de los canales de calcio, limitando su entrada con ello la despolarización y respuesta celular.

Existe una marcada variabilidad en la estructura y función de las subunidades de la prot G siendo alguna de ellas de efectos opuestos. La G $_i$  inhibe la adenil-ciclasa. La G $_o$  probablemente esté relacionada con los canales de Ca. En cambio la G $_s$  es responsable de la excitación de la adenilciclasa, interviene en el efecto excitatorio de los opioides sobre determinadas neuronas. Este efecto excitatorio de los opioides puede explicar algunos efectos farmacológicos de los opioides, como la hiperalgesia inducida o paradójica, y el prurito. Otros factores que podrían explicar la complejidad de las acciones de los opioides son los múltiples subtipos de adenilciclasa, la modificación del receptor por fosforilación y la compleja regulación genética del receptor.

Parece ser que con la administración crónica de opioides se produce también un aumento de la actividad de la adenil-ciclasa, con el consiguiente aumento de los niveles de AMPc que podría explicar los fenómenos de tolerancia.



Concluyendo, la expresión de la actividad de los opioides sobre las neuronas supone que actúan tanto en los mecanismos aferentes como eferentes de la sensación dolorosa.

## TERAPIA CRÓNICA CON OPIOIDES Y DOLOR POSTOPERATORIO

### *Impacto de la terapia crónica con opioides en el dolor postoperatorio*

Diferentes variables del paciente son predictivas de un pobre control del dolor y de requerimientos elevados de analgésicos en el postoperatorio. Entre estas variables se incluyen el género y la edad, factores psicológicos asociados como depresión o ansiedad, la preexistencia de estados de dolor y el uso preoperatorio de opioides<sup>4</sup>.

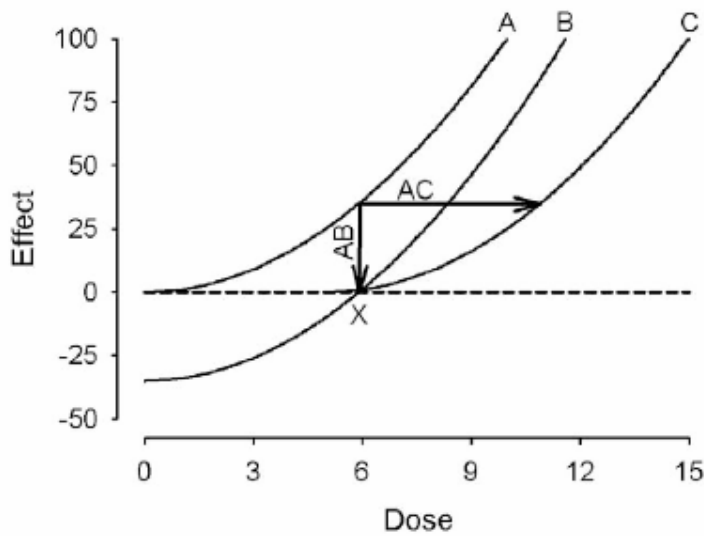
Aunque la literatura en este sentido es relativamente escasa, diferentes estudios ponen de manifiesto que los pacientes que han recibido opioides tienen mayores niveles de dolor postoperatorio, más dificultad para el manejo y unos requerimientos analgésicos ostensiblemente mayores que en los que no han recibido previamente opioides. Así por ejemplo de *Leon-Casasola et al*<sup>11</sup> en un trabajo sobre más de 100 pacientes con cáncer y consumidores crónicos de opioides (90-360 mg/día de morfina) objetivó que estos necesitaron 3 veces más morfina por vía epidural y 4 veces por vía intravenosa cuando se comparaban con los pacientes que no habían recibido previamente opioides.

El manejo del dolor postoperatorio parece ser más difícil en los pacientes consumidores crónicos de opioides, incluso cuando las dosis de los mismos no son muy altas<sup>4</sup>.

### *¿Por qué sufren más dolor postoperatorio los pacientes tomadores crónicos de opioides?*

La exposición crónica a analgésicos opioides puede dar lugar a la necesidad de incrementar las dosis a lo largo del tiempo para mantener los niveles deseados de analgesia; la explicación a estos aumentos de dosis se atribuyen con frecuencia al desarrollo del fenómeno de *tolerancia*; hay que tener en cuenta también que en ocasiones el aumento de las necesidades puede ser debido a la progresión de la propia patología. La tolerancia se representa como un desplazamiento hacia la derecha de la curva dosis-respuesta de los opioides (*Figura 2*).

Por otro lado, evidencias más recientes apuntan a un fenómeno neurofarmacológico que podría explicar también la necesidad de ir aumentando la dosis de opioide con el tiempo, llamado *hiperalgesia inducida por opioides (HIO)*. Diversos trabajos clínicos sugieren que los opioides, destinados a abolir el dolor, pueden de manera inesperada producir un estado de aumento en las sensaciones dolorosas con un incremento de la sensibilidad a los estímulos nocivos (hiperalgesia) y la aparición de dolor ante estímulos que de manera habitual son inocuos (alodinia). Esta situación de hiperalgesia y alodinia inducida por opioides se caracteriza por un estado de



facilitación de la transmisión nociceptiva que da como resultado el descenso de la curva de dosis respuesta (Figura 2). Este fenómeno ha sido también reproducido ampliamente en estudios sobre modelo animal, observándose en estos su aparición incluso tras exposiciones de corta duración. Se ha sugerido que los opioides administrados de manera repetida mantienen su

eficacia pero que la expresión simultánea de hiperalgnesia contrarresta su efecto antinociceptivo produciendo la impresión del desarrollo de tolerancia.

Para mayor complicación al menos teóricamente estos dos fenómenos pueden coexistir, aunque hacen falta más trabajos para determinar hasta que punto ambos fenómenos se desarrollan simultáneamente y se interrelacionan<sup>4</sup>.

Figura 2<sup>(4)</sup>:

Posibles alteraciones en la curva dosis-efecto analgésico en el paciente tomador crónico de opioides. La curva A representa la relación dosis-efecto en el paciente que no ha recibido opioides previamente, la curva B representa la relación en los pacientes que desarrollan hiperalgnesia inducida por opioides y la curva C representa la relación en los pacientes que desarrollan tolerancia. Las flechas AB y AC indican la variación de esta relación con la aparición de hiperalgnesia y tolerancia.

A continuación se desarrollarán de manera breve ambos fenómenos.

### Tolerancia a opioides

El fenómeno de tolerancia es un hecho bien documentado a nivel experimental; gracias a estos trabajos se han caracterizado el inicio, la magnitud y distribución en el tiempo de la misma, dándose hasta posibles explicaciones moleculares y mecanismos celulares implicados en dicho fenómeno.

El aumento en la prescripción de opioides ha hecho que la importancia del fenómeno de la tolerancia sea cada vez más importante para los anestesiólogos y en particular en lo que se refiere al manejo de estos pacientes en el intra y postoperatorio.

Tolerancia se define como aquel fenómeno en el que la exposición a una determinada sustancia o droga da como resultado una disminución en el efecto o una necesidad de aumentar la dosis de la misma para mantener el efecto. Se han reconocido diferentes formas de tolerancia:

- a) Tolerancia innata: se refiere a la sensibilidad hacia una droga predeterminada genéticamente y se observa desde la primera vez que se administra dicha sustancia.
- b) Tolerancia adquirida



- *farmacocinética*: hace referencia a los cambios en la distribución y o metabolismo de la droga tras la administración repetida de la misma y que da como resultado la reducción de la concentración en la sangre y como consecuencia en el sitio de acción de la droga. El mecanismo más común es el aumento de la tasa de metabolización de la sustancia

- *farmacodinámica*: hace referencia a los cambios adaptativos que tienen lugar dentro de los sistemas afectados por la sustancia. Entre los cambios neuroadaptativos que se producen tras la exposición prolongada a opioides se encuentran los cambios en la densidad de los receptores y alteraciones en el acople de los receptores con la proteína G y las vías de transducción de la señal. Los mecanismos que explican la tolerancia farmacodinámica ocurren a varios niveles:

a) a nivel del receptor dando lugar a la desensibilización del mismo; los receptores se desensibilizan por varios mecanismos como pueden ser:

- reducción de la transcripción y subsiguiente disminución del número total (down-regulation)
- disminución del número de receptores por endocitosis (internalization)
- desacople entre el receptor y la proteína G subyacente

b) a nivel de las vías de transducción de señales, produciéndose un aumento del AMPc, que en la exposición aguda a opioides se encuentra disminuida al bloquearse la adenilatociclasa y con la exposición a largo plazo se produce una recuperación de dicha funcionalidad apareciendo la tolerancia<sup>13</sup>.

c) aumentando la sensibilidad del receptor NMDA<sup>12</sup>

- *aprendida*: hace referencia a la reducción de los efectos de la droga como resultado de mecanismos compensadores aprendidos por el individuo; un ejemplo de esto se describe por la habilidad desarrollada tras varios intentos de funcionar de manera normal en estados de intoxicación leve-moderada (p.ej. pacientes adictos en desintoxicación que son capaces de ocultar los efectos de la metadona para conseguir mayores dosis).

Los estados de tolerancia se caracterizan por una duración menor y una intensidad disminuida de la analgesia, la euforia, la sedación y otros efectos causados por los opioides en el sistema nervioso central. Esta es una adaptación farmacológica predecible. La exposición crónica a opioides da como resultado una desviación hacia la derecha de la curva de dosis-respuesta, requiriéndose cada vez mayores dosis para mantener los mismos efectos (*Figura 2*). En general, a mayor dosis diaria necesaria de opioide, mayor grado de tolerancia se desarrolla. Aunque no hay guías claras se considera que aquellos pacientes que llevan más de el equivalente a 1 mg o más de morfina intravenosa por hora, o 3 mg o más de morfina ora por hora durante un periodo de un mes o más deben ser considerados con un alto grado de tolerancia a opioides<sup>13</sup>(*Tabla 1*). Además la tolerancia a los diferentes efectos de los opioides se desarrollan a en tiempos diferentes, lo que se ha venido a llamar “tolerancia selectiva”<sup>1</sup>, de este modo la tolerancia a la analgesia, la sedación, las nauseas y vómitos y a la



depresión respiratoria ocurren de manera rápida mientras que la tolerancia al estreñimiento y la miosis es mínima.

### ***Hiperalgnesia inducida por opioides***

Como se ha comentado anteriormente, tanto trabajos clínicos como múltiples estudios en animales sugieren que tanto la exposición aguda como crónica a los opioides puede dar como resultado un aumento paradójico en la sensibilidad al dolor (hiperalgesia) así como la percepción dolorosa de estímulos que en otras circunstancias no lo son (alodinia). En estos trabajos se ha visto que este fenómeno era máximo durante los periodos de abstinencia de opioides o en los periodos entre las administraciones de dosis regulares. Inicialmente se intentó explicar dichos fenómenos como “mini-estados de deprivación”. No se encontraron evidencias de comportamiento debido a deprivación de opioides incluso durante los periodos en los que la HIO era fácilmente demostrable. Además recientes estudios en animales han objetivado la presencia de HIO incluso en administraciones continuas. Estos hallazgos dan a entender que la administración crónica de opioides da lugar a cambios neurobiológicos compensatorios que facilitan la nocicepción y de este modo se produce la hiperalgnesia que es particularmente evidente entre dosis de opioides. Estos fenómenos explican los hallazgos encontrados en estudios clínicos donde se observaba que antiguos adictos a opioides en tratamiento con metadona tenían un umbral doloroso más bajo que los que no estaban en tratamiento con metadona o con respecto a los controles sanos<sup>4</sup>.

El desarrollo de HIO (contrarrestando la antinocicepción) parece ser una explicación plausible de la necesidad de escaladas de dosis para mantener los efectos en pacientes que toman opioides de manera crónica, explicando también los requerimientos aumentados en estados álgicos agudos que se observan en ellos y como puede ser el postoperatorio inmediato. Probablemente, y para mayor complicación, la suma de ambos fenómenos – hiperalgnesia y tolerancia – sean los responsables de el diferente comportamiento de los pacientes expuestos crónicamente a opioides.

**Tabla 1<sup>(4)</sup>:Tabla de conversión para opioides de uso común \***

Medicación	Dosis intravenosa (mg)	Dosis oral (mg)
Morfina	10	30
Codeína	120	200
Fentanilo	0,10	25 mcg/h por cada 45 mg morfina oral
Hidrocodona	NA	20
Hidromorfona	1,5	7,5
Metadona <sup>#</sup>	2 (precaución)	2-3 (precaución)
Meperidina	100	300
Oxicodona	NA	20

N.D. No disponible





\* Las tablas de conversión sirven de guías para aproximar la dosis equivalente. Cabe esperar diferencias sustanciales entre pacientes.

# La conversión a metadona es complicada debido a fenómenos farmacocinéticos farmacodinámicos complejos. A medida que aumenta la dosis total de opioide el ratio morfina oral / metadona también se incrementa pudiendo superar el 10 / 1

## CONSIDERACIONES PERIOPERATORIAS EN LOS PACIENTES CONSUMIDORES CRÓNICOS DE OPIOIDES

### *Consideraciones preoperatorias*

El objetivo último de la evaluación médica de los pacientes es: a) reducir la morbilidad de la cirugía, b) incrementar la calidad y reducir costes del proceso perioperatorio y c) facilitar la rápida recuperación y la funcionalidad total (o en su defecto la máxima posible) del paciente. Con estos objetivos se hacen las evaluaciones preoperatorias de los enfermos. Hay múltiples guías que sirven de apoyo para la evaluación de los pacientes de alto riesgo y con diferentes problemas médicos pero por desgracia no hay guías específicas para ayudar a evaluar y manejar al subgrupo de pacientes con unos requerimientos particulares que constituyen los consumidores crónicos de opioides.

El manejo perioperatorio del dolor en los pacientes consumidores crónicos de opioides debe hacerse de manera cuidadosa por varias razones: 1) Los opioides son una parte importante de la terapia del dolor postquirúrgico incluso en pacientes que los usan ya de manera crónica, 2) se debe mantener una dosis correcta de opioides para prevenir la aparición de síndromes de privación, 3) la transición desde las dosis postoperatorias a las previas a la cirugía puede resultar un proceso complicado.

Desgraciadamente no existen datos que permitan predecir los requerimientos individualizados postoperatorios en función de la dosis consumida antes de la cirugía.

Identificar a los pacientes consumidores crónicos de opioides es responsabilidad de todo el equipo quirúrgico. Dado que a día de hoy no se sabe la mínima dosis de opioide que tomada preoperatoriamente es capaz de incrementar de manera significativa los requerimientos postoperatorios de analgesia, todos los pacientes deben ser informados del riesgo potencial de agravamiento del dolor y del aumento de sus necesidades de opioides en el postoperatorio, así como de otras técnicas analgésicas que complementan a los opioides. Es recomendable la creación conjuntamente con el paciente de un plan para el manejo perioperatorio del dolor antes de la cirugía. Los pacientes deben tomar sus dosis habituales de opioides el día de la cirugía sobre todo si toman opioides de larga duración a altas dosis (p.ej. metadona) para evitar síndromes de privación. Se les debe informar de que deben mantener sus parches transdérmicos de fentanilo el día de la cirugía<sup>1,13</sup> En aquellos



pacientes en los que no se les dijo que tomaran su dosis de opioide deben ser tratados con una dosis de carga equivalente de morfina en forma de elixir oral o intravenosa en el momento de la inducción o durante el procedimiento quirúrgico. Aquellos pacientes en los que se retiró el parche de fentanilo transdérmico se debe suministrar una infusión de fentanilo para mantener los niveles plasmáticos y un nuevo parche se debe aplicar intraoperatoriamente; debe tenerse en cuenta que pueden tardarse entre 6 y 12 horas hasta que se reestablezcan los efectos analgésicos basales, debiendo en este momento reducir progresivamente la infusión de fentanilo hasta su retirada<sup>13</sup>.

La información es crucial para evitar que los pacientes por error no tomen sus medicaciones el día de la cirugía en el afán de cumplir las indicaciones de no ingesta oral el día de la operación.

También es recomendable, si no está contraindicado, que los pacientes tomen su dosis de inhibidor selectivo de COX-2 para reducir la respuesta inflamatoria y aumentar la analgesia mediada por opioides<sup>4,13</sup> (este aspecto se comenta en detalle más adelante).

En lo referente a los sistemas implantables epidurales o intradurales, en general son mantenidos a lo largo del proceso y se usan para el mantenimiento de los requerimientos basales a excepción de los pacientes portadores de infusores de baclofeno en los que se pueden potenciar los efectos de los BNM e incrementarse la incidencia de hipotensión y sedación excesiva<sup>1</sup>.

Dos aspectos de especial interés en la evaluación preoperatoria de los pacientes con consumos previos de opioides son el riesgo de aspiración gástrica y de aparición de arritmias.

- Aspiración gástrica perioperatoria: cuyo riesgo está aumentado en pacientes embarazadas, obesos, diabéticos, pacientes con hernia de hiato y ERGE. El retraso en el vaciamiento gástrico puede estar causado por la disminución de la motilidad y el tono gástrico asociado a un tono aumento del píloro. Diversos estudios han demostrado que los opioides retrasan el vaciamiento gástrico probablemente debido al aumento del tono pilórico, el cual posee una rica inervación encefaliérgica<sup>1</sup>. Nuevamente nos encontramos con que no hay estudios concluyentes evaluando el riesgo de aspiración en los pacientes con terapias prolongadas con opioides por lo que resulta prudente considerarlos a todos ellos como en riesgo de aspiración gástrica y tomar las precauciones apropiadas<sup>1</sup>.

- Arritmias cardíacas: Estudios recientes sugieren que la metadona, un fármaco usado con relativa frecuencia en el tratamiento del dolor crónico y en tratamientos de deshabituación puede tener efectos significativos sobre el sistema cardiovascular; algunos estudios asocian el uso de dosis altas de metadona con la aparición de arritmias ventriculares tipo Torsade de Pointes. Hasta que haya evidencias fuertes, parece prudente vigilar la prolongación del segmento QT cuando se utilicen dosis altas de metadona (> 600 mg/día) y sobre todo en combinación con otras drogas o condiciones metabólicas que sean factores conocidos que prolonguen el segmento QT<sup>1</sup>.

### ***Consideraciones intraoperatorias***

---

#### ***Técnica anestésica y requerimientos analgésicos intraoperatorios***



Un punto de controversia importante es la *técnica anestésica* más apropiada para este tipo de pacientes. La mayoría de los estudios hasta el momento han demostrado que no hay una técnica anestésica más segura que otra<sup>1,12</sup>. En el caso concreto de la cirugía de cadera la realización de técnicas regionales, principalmente bloqueos neuroaxiales es una práctica habitual en nuestro medio. El uso de este tipo de técnicas anestésicas, aunque no han demostrado globalmente mejores resultados en lo referente a morbilidad y mortalidad cuando han sido comparados con la anestesia general<sup>14,15</sup>, sí se han asociado a un menor número de complicaciones perioperatorias principalmente en lo que respecta a la incidencia de trombosis venosa profunda y pérdida total de sangre<sup>15,16</sup>, así como con un menor deterioro de las funciones cerebrales y pulmonares<sup>16</sup>.

Esto es desde un punto de vista global, aunque para algunos expertos las *técnicas regionales* son particularmente útiles en los pacientes consumidores crónicos de opioides<sup>4</sup>. Sin embargo hay que tener presente que a pesar de utilizar este tipo de técnicas estos pacientes necesitarán sus dosis diarias de opioides con el propósito de evitar la abstinencia y porque tal vez su dolor crónico no se vea afectado por el proceso quirúrgico. En este sentido hay casos documentados de privación de opioides en el postoperatorio cuando para el control del dolor se utilizó exclusivamente opioides peridurales o intratecales<sup>4</sup>. Debemos por tanto administrar de forma sistémica al menos la mitad de la dosis preoperatorio asociada a la anestesia regional para evitar los síndromes de privación<sup>4</sup>.

A modo de comentario cabe recordad que la administración de agonistas parciales como p.ej. la buprenorfina o nalbufina a pacientes consumidores crónicos de opioides puede precipitar la aparición de un cuadro clínico de abstinencia<sup>4</sup>.

Durante la cirugía, la dosis necesaria de opioide se compone de la dosis tomada de forma crónica previa a la cirugía y de la dosis necesaria para cubrir el estímulo quirúrgico. Aunque no existen datos que permitan predecir los requerimientos individuales para cada paciente, es conveniente tener presente que los pacientes que están tomando dosis moderadas de opioides (< 50 mg/día de morfina oral) antes de la cirugía requerirán su dosis basal de opioide más dos o más veces (50-300%<sup>1</sup>) la cantidad de opioide usada de forma habitual para un control adecuado del dolor en un paciente no consumidor de opioides.

Recordar también que el dolor actúa como antagonista de los efectos depresores del sistema nervioso central, y en particular de la depresión respiratoria. Conviene recordar que cualquier proceso quirúrgico que quite el efecto estimulador del dolor puede precipitar una depresión respiratoria mediada por opioides y de esta manera ajustar apropiadamente las dosis de opioides. Alguna recomendación puntual refiere la disminución de la dosis preoperatoria de opioides administrados en un 25-50% después de cualquier intervención quirúrgica que esté asociada a un alivio sustancial del dolor<sup>1</sup>.

Es conveniente instaurar en este periodo, si no se hizo pertinentemente en el preoperatorio, adyuvantes analgésicos, principalmente AINEs (y en especial los inhibidores selectivos COX2) y/o ketamina, aunque sobre estos casos concretos se habla en detalle más adelante, así como iniciar las técnicas regionales si se proveyeron.

### Regulación térmica<sup>1</sup>

La hipotermia intraoperatoria, de manera grosera, es el resultado de la combinación de la alteración de la termorregulación causada, entre otras sustancias, por los opioides y la exposición a un ambiente frío en el quirófano, produciéndose en general un descenso de entre 0,5-1,5° C a los pocos minutos de la inducción anestésica.

Múltiples métodos se han empleado para prevenir la hipotermia entre los más populares se encuentra la aplicación de mantas de aire caliente. Recientes publicaciones alertan sobre posibles riesgos asociados al uso de estas mantas en pacientes portadores de nuevas formulaciones para la liberación de opioides como son los parches transdérmicos de fentanilo. Aunque estos parches han demostrado bastante fiabilidad en la liberación de fentanilo, existen algunas situaciones en que esta se puede ver alterada significativamente. Entre estos factores se incluyen la temperatura corporal, la técnica anestésica usada y la aplicación directa o indirecta de calor sobre el parche. Así por ejemplo y dado que el fentanilo se metaboliza en el hígado y el isoflurano y halotano por ejemplo pueden tener diferentes efectos sobre la circulación hepática esto puede alterar la eliminación del fentanilo administrado transdérmicamente. Igualmente y en función del grado de vasodilatación inducido por los diferentes gases se puede afectar la captación desde el parche. La aplicación de calor de forma directa sobre el parche puede provocar variaciones en las concentraciones plasmáticas del fármaco de hasta 4 veces cuando se compara con aplicaciones que no han recibido calor de forma directa. Se ilustra de esta manera un potencial evento adverso que puede ocurrir con este tipo de formulación. Debemos ser conscientes y tomar las precauciones apropiadas; mientras que a los pacientes en la información sobre el parche ya se les advierte de evitar la aplicación de fuentes de calor directas sobre el parche<sup>17</sup>, no hay ninguna recomendación específica para los anestesiólogos cuando se mantengan estos dispositivos en quirófano.

### Consideraciones postoperatorias

El uso de infusiones intravenosas continuas mediante PCA es una alternativa útil para una analgesia postoperatoria efectiva. Para compensar la tolerancia a opioides es de esperar que se tengan que usar dosis mayores de las habituales de morfina en este tipo de pacientes. Una propuesta útil podría ser la siguiente: a) si la vía oral está disponible utilizar la dosis previa que llevara el paciente en forma oral multiplicada por 1,5 y a esto añadir una PCA sin infusión basal para que el paciente pueda controlar sus episodios de dolor irruptivo; b) si la vía oral no está disponible utilizaremos el sistema PCA con infusión basal teniendo en cuenta que es posible que tengamos que utilizar dosis entre 2 y 4 veces mayores que en un paciente que no ha llevado previamente opioides.

También hay que tener presente que las infusiones basales no son necesarias en aquellos pacientes en los que se ha mantenido el parche de fentanilo<sup>13</sup>, pudiendo utilizarse en estos casos una pauta similar al caso a) del párrafo anterior. En todos los casos mantendremos la PCA para el dolor irruptivo hasta que empiece a resolverse el dolor postoperatorio.



Para las situaciones en las que se utilizan técnicas regionales (principalmente la vía epidural) recordar que aunque administremos opioides por esta vía esta no es suficiente y deberemos proveer al menos la mitad de los requerimientos preoperatorios calculados de mórnicos por vía sistémica. En estos pacientes diversos estudios apuntan a que se obtienen mejores resultados cuando se utilizan por vía epidural derivados opiáceos potentes y lipofílicos (como p.ej. fentanilo y sufentanilo) frente a otros menos potentes (como p.ej. morfina)<sup>13</sup>.

Nuevamente considerar que los adyuvantes analgésicos no opioides deben ser usados para reducir los requerimientos de opioides y proveer un enfoque multimodal de la analgesia. Entre ellos se pueden considerar los AINEs selectivos o no, el paracetamol, la ketamina, los parches de clonidina, etc.

Tras la intervención, el paso de una infusión intravenosa o epidural a la formulación oral o cualquier otra que fuese la que tomaba el paciente, requiere una especial atención en los consumidores crónicos de opioides. Como ya se ha comentado anteriormente estos pacientes requieren métodos analgésicos en general (y opioides en particular) por un periodo más prolongado de tiempo cuando se comparan con otros que no han recibido previamente opioides<sup>11</sup>. A pesar de lo complicado que puede resultar la transición en estos pacientes (principalmente cuando el paciente lleva la medicación por vía oral), no existen guías de aceptación general sobre como retornar al régimen preoperatorio.

*Carroll et al*<sup>4</sup> proponen convertir la dosis total postoperatoria de opioide intravenoso a la dosis oral equivalente (*Tabla 1*) y administrar 1/2 o 2/3 de la dosis calculada como un opioide oral de duración larga y el resto como rescate a demanda con un opioide de corta duración. Así al reducirse las necesidades analgésicas en el postoperatorio basta con reducir las dosis de rescate de dolor irruptivo para ir disminuyendo la dosis total diaria. No conviene demorar el cambio a la vía oral de manera excesiva y durante la transición debe monitorizarse el grado de sedación.

## USO DE ADYUVANTES SISTÉMICOS PARA EL CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO

La opinión de algunos expertos es que siempre que sea posible se deben ofrecer a los pacientes técnicas de anestesia o analgesia regional, principalmente en aquellos procedimientos sobre las extremidades.<sup>1</sup>

En este grupo de pacientes en particular, las técnicas analgésicas adyuvantes juegan un papel especialmente útil. Entre las de tipo farmacológico se han utilizado gran cantidad de agentes con diferentes resultados pero los más investigados han sido los AINEs y la ketamina.

### *Ketamina*

El efecto analgésico lo cumple gracias a la propiedad que posee de bloquear el receptor NMDA (N-metil-d-aspartato), el cual juega un papel clave en la transmisión nerviosa así como en el desarrollo de la tolerancia a los opioides.



Esta se ha usado intraoperatoriamente como dosis baja única (0,15-0,5 mg/Kg) o como dosis bolo baja seguida de infusión continua a dosis también bajas (2-4 mcg/Kg/min) con fines analgésicos en pacientes que no habían tomado antes opioides, observándose reducciones en la intensidad del dolor postoperatorio y en los requerimientos de opioides pos-cirugía, principalmente durante las 1as 24 h postoperatorias. Al extrapolar estos datos la ketamina debe ser útil en los consumidores crónicos de opioides no sólo por su acción analgésica directa o por la prevención de la sensibilización de las vías nociceptivas aferentes, sino también reduciendo o revirtiendo la tolerancia e hiperalgesia inducida por los opioides<sup>18</sup>.

Igualmente ha sido usada en el postoperatorio en combinación con opioides intravenosos, encontrándose mejoría del control del dolor y reducción de las necesidades de opioides respecto al uso sólo de opioides.

Hasta que la evidencia nos demuestre de forma clara que pacientes consumidores crónicos de opioides se beneficiarían más del uso de ketamina, tal vez los candidatos más apropiados sean aquellos que han tenido antecedentes de mal control postoperatorio del dolor o aquellos con dosis particularmente altas<sup>4</sup>.

### *AINEs y paracetamol*

---

Estos fármacos desempeñan papeles importantes en el adecuado manejo del dolor de los pacientes que consumen opioides habitualmente.

Su eficacia analgésica ha sido documentada y varias revisiones y meta-análisis ponen de manifiesto la reducción del dolor postoperatorio y de los requerimientos de opioides, otorgándoles un rol fundamental como componente de las estrategias multimodales de manejo del dolor postoperatorio<sup>19</sup>.

Recientes estudios parecen apuntar en la dirección que su uso perioperatorio puede producir efectos beneficiosos adicionales. Así un estudio reciente de Reuben et al concluyó un inhibidor selectivo de la COX-2 administrado antes de la cirugía ortopédica redujo significativamente el consumo postoperatorio de opioides<sup>20</sup>. El papel de los inhibidores selectivos de la COX-2 está teniendo especial atención dado que tienen un mínimo impacto sobre la coagulación y proporcionan concentraciones efectivas en plasma de manera prolongada. Todos los inhibidores selectivos de la COX-2 por vía oral reducen de manera efectiva el dolor postquirúrgico. El parecoxib administrado preoperatoriamente y postoperatoriamente, reduce el dolor postoperatorio y las necesidades de opioides<sup>4</sup>.

El uso de estos fármacos antes de la intervención no contraindica el empleo de técnicas regionales neuroaxiales, sustentado esto por las recomendaciones para el empleo de técnicas de anestesia regional en pacientes con drogas antiplaquetarias de la SEDAR y la ASRA entre otras sociedades<sup>21</sup>

Por otro lado y desafortunadamente su uso no está exento de riesgos; aquellos pacientes hipovolémicos o con la función renal previa comprometida están en igual riesgo de sufrir un fracaso renal agudo cuando se exponen a AINEs sean esto inhibidores selectivos o no. Además reseñar que aunque los inhibidores selectivos de la COX 2 produzcan menos efectos lesivos sobre el tracto gastrointestinal y el sangrado, el riesgo no es cero. Reacciones idiosincrásicas pueden provocar problemas gastrointestinales<sup>22</sup>. Finalmente algunos autores han sugerido que el uso de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede colocar a los pacientes en riesgo de efectos



cardiovasculares adversos<sup>23</sup>. Esto aunque cierto parece ser un efecto dependiente de la dosis y que parece más llamativo en el caso del rofecoxib; el celecoxib a las dosis habitualmente usadas tanto para el tratamiento del dolor crónico como para el dolor agudo no parece que exista un riesgo cardiovascular aumentado.

Varios estudios apoyan la idea de que un AINE combinado con paracetamol proporciona mejor control postoperatorio que cualquiera de los dos por separado.

## USO DE TÉCNICAS DE ANESTESIA REGIONAL

Aunque ya se ha comentado, anteriormente las técnicas de anestesia regional son una elección especialmente atractiva en el paciente que consume opioides de manera crónica porque permite alcanzar analgesia casi-completa en un grupo de pacientes avocados a sufrir mayor dolor postoperatorio y ciertas dificultades inherentes a la efectividad de los tratamientos opioides. Entre las diferentes alternativas podemos encontrar las siguientes:

### *Infiltración directa de la herida*

Puede ser considerada cuando otras técnicas no pueden ser aplicadas y permite reducir las necesidades postoperatorias de opioides. Otra alternativa es el uso de catéteres colocados en la herida para la administración continua de anestésicos locales. Por lo que parece el éxito de las técnicas que administran anestésicos locales depende del 1) tipo de cirugía, 2) el tipo, concentración y cantidad de anestésico local y 3) la técnica particular para la administración de la herida<sup>4</sup>.

### *Bloqueos nerviosos periféricos*

El ahorro de opioides cuando se usan estas técnicas tanto sobre el miembro superior como el inferior ha sido ampliamente demostrado. Aunque la técnica más frecuente es la dosis única están ganando popularidad las técnicas continuas con catéteres que permiten proveer analgesia durante varios días. En los casos en que no es posible colocar catéter la técnica de dosis única es una buena alternativa y diversos estudios han demostrado que provoca un ahorro de consumo de opioide en el postoperatorio inmediato, principalmente en las primeras 24 horas.

### *Anestesia-analgesia epidural*

Como se ha comentado anteriormente los requerimientos de opioides tanto por vía epidural como sistémica son mayores en los pacientes que han recibido anteriormente tratamiento con opioides<sup>13</sup>. Conviene nuevamente recordar que esta vía no puede ser exclusiva para el uso de opioides en pacientes tomadores crónicos porque a pesar de que inicialmente experimenten un buen alivio del dolor, las concentraciones en plasma van disminuyendo progresivamente hasta hacerse insuficientes para mantener la unión a receptores supraespinales precipitándose de



este modo un síndrome de privación. Por esta razón es importante mantener los requerimientos basales ya sea vía oral o parenteral<sup>13</sup>.

En los pacientes que han recibido opioides con anterioridad parecen de mayor utilidad por vía epidural el uso de fármacos opioides lipofílicos muy potentes como sufentanilo o fentanilo, frente a otros menos potentes e hidrofílicos como la morfina<sup>4</sup>. Así y de acuerdo a lo descrito en la literatura, la administración de un opioide potente y lipofílico como sufentanilo o fentanilo, asociado a anestésico local parece un enfoque atractivo para el tratamiento del dolor en pacientes consumidores crónicos de opioides.

## CONCLUSIONES

El uso de opioides tanto para uso lícito como ilícito (p.ej. drogas de abuso) está en aumento. El uso preoperatorio de opioides está ligado a un aumento de los requerimientos analgésicos y a mayores niveles de dolor postoperatorio. Algunas recomendaciones para el mejor manejo de estas situaciones podrían ser:

- 1) identificar a los pacientes tomadores crónicos de opioides antes de la cirugía
- 2) manejar de manera optima dichos fármacos antes de la cirugía
- 3) utilizar adyuvantes analgésicos y técnicas de anestesia regional siempre que sea posible
- 4) formular un plan en conjunto con el paciente sobre el modo de retornar tras la cirugía a las dosis preoperatorias.

Los pacientes tomadores de opioides tienen necesidades especiales en el periodo peroperatorio y es tarea del anestesiólogo proveer el manejo anestésico óptimo en este grupo poblacional cada vez más numeroso.





## ANEXO 1. CONSIDERACIONES PARA EL MANEJO DEL DOLOR EN LOS PACIENTES CONSUMIDORES CRÓNICOS DE OPIOIDES

### CONSIDERACIONES PREOPERATORIAS

---

- Identificar a los pacientes consumidores de opioides
- Reconocer de manera individualizada la posibilidad de desarrollo de fenómenos de tolerancia
- Determinar el tipo de opioide, la dosis, vía/s de administración, ..etc
- Planificar de manera conjunta todo el equipo médico una "estrategia de manejo" antes de iniciar el procedimiento
- Informar al paciente del riesgo potencial de sufrir mayor nivel de dolor postoperatorio, de un aumento en las necesidades de analgésicos así como de la existencia / uso de otras técnicas analgésicas complementarias
- Mantener / iniciar las medicaciones preoperatorias adecuadas
  - Continuar con el régimen opioide preoperatorio el día de la cirugía (prevenir aparición síntomas deprivación)
  - Mantener los parches de fentanilo transdérmico
  - Considerar el uso preoperatorio de 1 o 2 g de paracetamol entre 1 y 2 horas antes de la cirugía
  - Considerar el uso de un inhibidor selectivo de COX-2 entre 1 y 2 horas antes de la cirugía
- Mantener los sistemas implantables en aquellos pacientes que los lleven para mantener los requerimientos basales de opioides
  - Considerar reducir o detener en caso de infusiones de baclofeno
- Considerar estos pacientes como con riesgo potencial de aspiración gástrica en la inducción anestésica
- Monitorizar la prolongación del QT en pacientes con dosis altas de metadona principalmente si asocian medicaciones que pueden prolongar el segmento QT

### CONSIDERACIONES INTRAOPERATORIAS

---

- Es preferible utilizar técnicas regionales aunque ninguna técnica anestésica se ha demostrado mejor
- Administrar opioides para cubrir los siguientes requerimientos
  - Necesidades preoperatorias crónicas
  - Necesidades intraoperatorias debidas al acto quirúrgico
  - Estas pueden ser entre un 50% y un 300% mayores que en los pacientes que no han tomado opioides previamente
- El uso de agonistas parciales como la buprenorfina puede ocasionar la aparición de un cuadro de deprivación
- Instaurar medicaciones adyuvantes
  - AINEs, COX-2 y/o Paracetamol si no se iniciaron previamente
  - Ketamina 0,5 mg/Kg IV en bolo seguido de infusión a 4 mcg/Kg/min
- Instaurar las técnicas regionales, preferiblemente técnicas continuas
- Evitar la aplicación de mantas de calor u otros dispositivos sobre o cerca de los parches transdérmicos si estos se mantuvieron



### **CONSIDERACIONES POSTOPERATORIAS (Fase aguda)**

---

- Ajustar la dosificación de los opioides, medicaciones adyuvantes y técnicas regionales para conseguir el confort del paciente
- Es de esperar requerimientos postoperatorios entre 2 y 4 veces la dosis habitual de un paciente no tomador crónico de opioides
- El uso de PCA para el control analgésico es una alternativa útil:
  - si la vía oral está disponible: dosis previa x 1,5 y a esto añadir una PCA sin infusión basal para dolor irruptivo
  - si la vía oral NO está disponible: PCA con infusión basal (es posible que tengamos que utilizar dosis entre 2 y 4 veces mayores que en un paciente que no ha llevado previamente opioides)
  - si se mantuvo el parche de fentanilo tampoco es necesaria infusión basal
- Si los pacientes están bajo una técnica regional administrar al menos la mitad de la dosis preoperatoria de manera sistémica
- Considerar utilizar opioides de alta potencia (fentanilo-sufentanilo) en las técnicas regionales continuas (epidural)
- Continuar el uso de paracetamol y AINEs/inhibidores COX-2 monitorizando función renal y riesgo de sangrado
- Continuar con el uso de ketamina si se empleó intraoperatoriamente o iniciarla en aquellos pacientes con dolor refractario a otras medidas.
- Monitorizar al paciente en busca de sobresedación o deprivación

### **CONSIDERACIONES POSTOPERATORIAS (Fase transición)**

---

- Utilizar los requerimientos en las primeras 24/48 h postoperatorias de opioides para determinar la dosis oral diaria
    - Administrar la mitad de esta dosis como formulaciones de larga duración
    - Permitir el acceso al resto de la dosis en formulaciones de acción corta a demanda
  - Continuar el uso de paracetamol y AINEs/inhibidores COX-2 durante la fase de transición
-



## ***Bibliografia***

---

- \*\*<sup>1</sup> Rozen D, Grass Gw. “Perioperative and intraoperative pain and anesthetic care of the chronic pain and cancer pain patient receiving chronic opioid therapy”. *Pain Practice*. 2005;5(1):18-32
- <sup>2</sup> Mitra S, Sinatra RS. “Perioperative management of acute pain in the opioid-dependent patient”. *Anesthesiology*. 2004;101:212-227.
- <sup>3</sup> Internacional Association for the Study of Pain. “Description of chronic pain syndromes and definitions o pain terms”. *Pain*. 1986; Suppl 3;S1-S225.
- \*\*<sup>4</sup> Carroll IR et al. “Management of perioperative pain patients chronically consuming opioids” *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2004;29(6):576-591.
- <sup>5</sup> Haddox JD et al. “Consensus statement from the American Academy of Pain Medicine and American Pain Society: The use of opioids for the treatment of chronic pain” *Clin J Pain*. 1997; 13:6-11.
- <sup>6</sup> Apfelbaum JL, Chen C, Mehta S, Gan T. “Postoperative pain experience: Results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged” *Anesth Analg* 2003; 97:534-40.
- <sup>7</sup> Warfield CA, Kahn CH “Acute pain management. Programs in U.S. hospitals and experiences and attitudes among U.S. adults” *Anesthesiology*. 1995 Nov;83(5):1090-1094.
- <sup>8</sup> Werner MU, Soholm L, Rotboll-Nielsen P, Kehlet H. “Does an acute pain service improve postoperative outcome?” *Anesth Analg*. 2002 Nov;95(5):1361-72
- <sup>9</sup> Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. “Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention” *Lancet*. 2006 May 13;367(9522):1618-25
- <sup>10</sup> Werner M et al. “Does an acute pain service improve postoperative outcome?”. *Anesthesia Analgesia*. 2002; 95:1361-72
- <sup>11</sup> de Leon-Casasola et al. “A comparison of postoperative epidural analgesia between patients with chronic cancer taking high doses of oral opioids versus opioid-naive patients” *Anesthesia Analgesia* 1993; 76:302-307
- \*\*<sup>12</sup> Kopf A et al. “Perioperative management of the chronic pain patient” *Best Practice & Research Clinical Anesthesiology*. 2005;19(1):59-76.
- \*\*<sup>13</sup> Mitra S, Sinatra RS. “Perioperative management of acute pain in the opioid dependent patient” *Anesthesiology*. 2004;101(1):212-227
- <sup>14</sup> O’Hara DA et al. “The effect of anesthetic technique on postoperative outcomes in hip fracture repair”. *Anesthesiology* 2000; 92(4): 947-57.
- <sup>15</sup> Indelli PF et al. “Regional anesthesia in hip surgery”. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 441:250-5.
- <sup>16</sup> Parker MJ et al. “Anaesthesia for hip fracture surgery in adults”. *Cochrane Database Syst Rev* 2004.
- <sup>17</sup> Ficha técnica durosic.
- <sup>18</sup> Eilers H et al. “The reversal of fentanyl-induced tolerance by administration of “small-dose” ketamine”. *Anesthesia Analgesia* 2001;93:213-214.
- <sup>19</sup> E.S.R.A. “Postoperative Pain Management-Good Clinical Practice”
- <sup>20</sup> Reuben SS et al. “Postoperative analgesic effects of celecoxib or rofecoxib after spinal fusion surgery” *Anesthesia Analgesia* 2000;91:1221-1225.



- 
- <sup>21</sup> Llau JV, De Andrés J et al. “Anticlotting drugs and regional anesthetic and analgesic techniques: comparative update of the safety recommendations” Eur J Anaesthesiol. 2007 May;24(5):387-98
- <sup>22</sup> Ruoff G, Lema M. “Strategies in pain management: New and potencial indications for COX-2 specific inhibitors” Journal of Pain and Symptom Management. 2003;25(2 Suppl):S21-31
- <sup>23</sup> McGettigan P, Henry D. “Cardiovascular risk and inhibition of ciclooxigenase” JAMA.2006;296(13):1633- 1644.

\*\* Lecturas de especial interés