

REVISIÓN

Analgesia multimodal postoperatoria

N. González de Mejía¹

González de Mejía N. Postoperative multimodal analgesia. Rev Soc Esp Dolor 2005; 12: 112-118.

¹Jefa de Servicio. Directora de Postgrado de Anestesiología Hospital Uyapar. Puerto Ordaz. Bolívar, Venezuela

Recibido: 29-09-04
Aceptado: 20-10-04

1. INTRODUCCIÓN

El dolor postoperatorio es una variante del dolor agudo; es uno de los peor tratados, pudiendo durar horas o días, produce ansiedad y angustia. Condiciona comportamientos posteriores ante una nueva intervención.

Tradicionalmente su tratamiento ha sufrido limitaciones y carencias y en muchas ocasiones lo han considerado "normal".

La deficiencia o ausencia de analgesia va a producir efectos deletéreos en el paciente a nivel respiratorio, cardiovascular y sistema neuroendocrino (1).

El trauma quirúrgico y el dolor causan una respuesta endocrina que incrementa la secreción de cortisol, catecolaminas y otras hormonas del estrés. También se produce taquicardia, hipertensión, disminución del flujo sanguíneo regional, alteraciones de la respuesta inmune, hiperglicemia, lipólisis y balance nitrogenado negativo. Todo esto juega un importante papel en la morbi-mortalidad en el periodo postoperatorio (2).

El dolor es producido por una hiperestimulación de las vías nociceptivas con gran liberación de neuropéptidos, neurotransmisores, prostaglandinas, capaces de mantener la estimulación de nociceptores periféricos y centrales, así como de crear contracturas musculares reflejas, círculos viciosos y alteraciones vasomotoras simpáticas.

El tratamiento del dolor multimodal no es más que la combinación de dos o más fármacos y/o métodos analgésicos, con el fin de potenciar la analgesia y disminuir los efectos colaterales.

El concepto de analgesia multimodal a pesar de no ser nuevo, cada día cobra más vigencia.

La escalera analgésica es la mejor demostración de la utilización multimodal de los analgésicos, la cual recomienda el manejo progresivo de los diferentes tipos, con una evaluación continua del dolor.

2. ANALGESIA PREVENTIVA

Es un concepto utilizado en anestesiología y más específicamente el área dedicada al control del dolor agudo postoperatorio, administrando medicamentos antes de que se produzca el estímulo nociceptivo. Su efectividad está controvertida (3,4).

No siempre se han observado beneficios, a excepción de algunos estudios donde se utilizaron procedimientos locorreionales (anestésicos locales) antes de la cirugía y dichas técnicas se mantuvieron en el periodo postoperatorio. El debate continúa (1).

Los objetivos primordiales de la analgesia preventiva son:

- Evitar la sensibilización central y periférica producida por la lesión quirúrgica.
- Disminuir la hiperactividad de los nociceptores.
- Evitar la amplificación del mensaje nociceptivo.

La sensibilización periférica va a producir una agresión tisular directa (acto quirúrgico) que media una reacción inflamatoria, la cual produce una excitación simpática, reacciones estas que a su vez van a desencadenar la liberación de sustancias algógenas (prostaglandinas, bradiquininas, histamina, leucotrienos, péptidos, noradrenalina, etc.) que van provocar el descenso del umbral de los nociceptores.

La sensibilización periférica está estrechamente ligada al desencadenamiento de la cascada del ácido araquidónico.

La sensibilización central se debe a:

- Aumento de la excitabilidad de neuronas del asta posterior de la médula, capaces de desencadenar una actividad simpática refleja.
- Estimulación de centros medulares de control respiratorio y circulatorio.

-Estimulación de centros hipotalámicos, los cuales van a generar respuestas neuroendocrinas capaces de mantener y aumentar la respuesta de estrés quirúrgico.

Estas modificaciones llevan a la aparición del estado de hiperalgesia primaria (aumento de las respuestas a los estímulos nociceptivos y no nociceptivos, traducándose en un dolor patológico) encontrado no sólo a nivel de la lesión tisular generada por el acto quirúrgico, sino también a nivel de los tejidos adyacentes no lesionados (contractura muscular refleja, problemas vasomotores de origen simpático, etc.).

3. ANALGESIA POSTOPERATORIA

El control del dolor postoperatorio debe de estar vinculado en primera instancia a brindar una mejor calidad de atención hospitalaria lo que implica un adecuado tratamiento.

Es importante destacar que dicho tratamiento debe ser precoz y eficaz, debiendo mantenerse los días que sean necesarios, de acuerdo al tipo de cirugía y al umbral doloroso de cada paciente.

La analgesia perioperatoria pretende evitar la sensibilización central y periférica, así como la amplificación del mensaje nociceptivo producido por la agresión quirúrgica.

La analgesia postoperatoria debe realizarse en todos los periodos:

-Postoperatorio inmediato (primeras 24 horas).

-Postoperatorio mediano (24-72 horas).

-Postoperatorio tardío (mayor de 72 horas).

En los actuales momentos contamos con un gran abanico de posibilidades terapéuticas para tratar el dolor en cada una de esas fases.

A pesar de que las técnicas quirúrgicas han mejorado, en muchos casos no se realiza un adecuado control del dolor postoperatorio, lo que conlleva un incremento de la estancia en el hospital y predisponer a complicaciones (5).

Desafortunadamente, a pesar del interés de los diferentes grupos en el tratamiento del dolor postoperatorio, en muchos de nuestros hospitales no siguen protocolos de analgesia. Tampoco todas las compañías aseguradoras de salud pagan este tipo de servicio, por lo que los pacientes deben asumir los costes.

3.1. Evaluación del dolor

Para poder tratar adecuadamente el dolor agudo postoperatorio se debe realizar una evaluación objetiva del mismo, para lo cual se cuentan con métodos y escalas, dentro de los cuales están (6):

-La escala análoga visual (EVA).

-Escala numérica de valoración.

-Cuestionario de Mc Gill.

Debemos recordar que este tipo de escalas no son aplicables a todos los grupos etarios. En el caso de dolor infantil, la medición del dolor no ha sido fácil, se han realizado una serie de escalas para tal fin. Existiendo escalas de medición del dolor específicas para infantes y otras para neonatos.

Pueden ser unidimensionales y multidimensionales. En el caso de los neonatos las escalas unidimensionales, toman en cuenta los indicadores fisiológicos o los conductuales. Los métodos multidimensionales tienen en cuenta indicadores fisiológicos, contextuales como edad gestacional y severidad de la enfermedad.

Entre estos los más utilizados están el NIPS (*Neonatal Infant Pain Scale*) (7):

-Escala de CRIES (8).

-Escala de Amiel Tison (9).

-La escala de CHEOPS es específica para valorar el dolor postoperatorio en niños mayores de un año de edad (10).

Todos estos métodos pueden servir para medir la intensidad del dolor así como para evaluar la eficacia del tratamiento analgésico que se haya escogido para controlar el dolor agudo postoperatorio.

4. TIPOS DE ANALGESIA MULTIMODAL

La analgesia postoperatoria multimodal es la más empleada actualmente (11) y comprende la combinación de varias técnicas y analgésicos, como por ejemplo:

-Utilización de AINE y técnicas de analgesia regional (bloqueos nerviosos periféricos y de plexos).

-Opioides vía endovenosa con sistemas de PCA (analgesia controlada por el paciente), la cual puede ser empleada en previo entrenamiento del paciente más AINE y/o bloqueos.

-Epidurales continuas con bombas de infusión o en bolos más AINE.

-AINE y opioides e.v.

-Epidurales donde se combinan anestésicos locales y adyuvantes como opioides, bloqueantes de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), benzodiazepinas, agonistas alfa 2 adrenérgicos entre otros.

-Infiltración de campo con anestésicos locales más AINE y/o opioides.

Con la analgesia postoperatoria multimodal se emplean dosis menores debido a que la combinación de técnicas y medicamentos potencia el efecto analgésico, brindando una mejor analgesia postoperatoria con menos efectos colaterales (12).

4.1. Bases del manejo farmacológico del dolor

- Seleccionar el fármaco y vía apropiada.
- Realizar una adecuada titulación del fármaco.
- Pautar el intervalo de dosis de acuerdo a la duración del medicamento.
- Prevenir el dolor persistente, dejando indicadas las dosis de recate.
- Anticipar, prevenir y tratar los efectos secundarios.
- Usar fármacos adyuvantes adecuados cuando estén indicados.
- Establecer la respuesta al tratamiento a intervalos regulares utilizando las escalas de medición del dolor.

4.2. AINE

Estos medicamentos ejercen sus efectos terapéuticos antiinflamatorios y analgésicos, así como sus efectos indeseables a través de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa que convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas, la inhibición de alguna de estas que ejercen funciones fisiológicas imprescindibles para la integridad de la mucosa gástrica y homeostasis de los fluidos y electrolitos, y pueden ocasionar efectos deletéreos. Se ha demostrado la presencia de isoenzimas llamadas COX. El mecanismo de acción común es la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) que convierte el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos los cuales se transforman en prostaglandinas y tromboxanos. La inactivación de estas enzimas bloquea la sensibilización y activación de las fibras nerviosas periféricas, disminuyendo el número de impulsos hacia el sistema nervioso central (2).

COX1: existe en forma constitutiva en muchos tejidos, entre sus funciones están la protección gástrica. En el tracto gastrointestinal la prostaglandina E2 y la prostaciclina mantienen la integridad de la mucosa por inhibición de la secreción ácida y estimulación de la secreción de bicarbonato (2). La supresión de esta función de citoprotección explica las complicaciones asociadas a estos fármacos. En el riñón las prostaglandinas incrementan el flujo plasmático renal, en consecuencia eleva la filtración glomerular y ayuda a regular la resorción tubular de sal y agua.

En el sistema circulatorio las prostaglandinas mantienen el tono vascular. También tienen efectos antitrombogénicos.

La COX2 llamada también en principio inducible, realiza su aparición posterior a un estímulo nociceptivo, es inducida en células migratorias (monocitos y macrófagos), células sinoviales y condrocitos por citoquinas y otros estímulos inflamatorios.

Recientes estudios han evidenciado su presencia en forma constitutiva a nivel renal y sistema nervioso (13). En el riñón se encuentra presente en la vasculatura, glomérulo, túbulo e intersticio (14).

También se habla de una variante de la COX2, la cual es sensible al paracetamol que se ha denominado COX3 (15).

-AINE tradicionales.

-Inhibidores específicos de COX2.

-Analgésicos y antitérmicos (paracetamol, metamizol).

AINE tradicionales:

-Ventajas de los AINE tradicionales:

- Son útiles en una gran variedad de dolores de leve a moderada intensidad.

- Diversidad de AINE.

- Venta libre.

- Se pueden dar simultáneamente con opioides.

- Bajo costo.

-Desventajas:

- Tienen efecto techo.

- Pueden producir trastornos gástricos.

- Pueden producir trastornos renales.

- Pueden incrementar el riesgo de sangrado.

4.2.1. Inhibidores específicos de COX2

Al igual que los COX1 se utilizan para el tratamiento del dolor leve a moderado, ambos en el tratamiento del dolor postoperatorio son llamados ahorradores de opioides.

La administración de inhibidores específicos de COX2 como el celecoxib, reduce la excreción urinaria de metabolitos de prostaglandinas.

Todos los coxibs, dependiendo de la dosis y farmacocinética del producto, producen un incremento de la presión arterial y retención hídrica. Su uso en pacientes con patología cardiovascular necesitan de constante vigilancia y precaución. En la actualidad contamos en nuestro país con los siguientes inhibidores específicos de COX2, celecoxib

(200 mg), valdecoxib (10-40 mg), parecoxib (40 mg) -hasta el momento el único de uso parenteral. De reciente introducción en nuestro arsenal terapéutico tenemos el etoricoxib (presentaciones de 60-90-120 mg); muestra un buen perfil de seguridad, con pocas interacciones medicamentosas cuando es utilizado en concentraciones de 60 y 90 mg. En concentración de 120 mg.día⁻¹ se vigilará su uso con rifampicina, ya que va a disminuir la concentración de etoricoxib en 65%. Con los pacientes que reciben digoxina deberá monitorearse la toxicidad de esta ya que se ve incrementada en un 33%, la coadministración con warfarina sódica puede incrementar el INR en un 13%. En líneas generales todos los inhibidores específicos de COX2 deben ser utilizados con mucha cautela en caso de ser necesarios en aquellos pacientes con alteración de la función renal y trastornos cardiovasculares (IC, hipertensión arterial). Por sus ventajas sobre los AINE tradicionales en relación a efectos colaterales son de gran utilidad para combinar con opioides en el postoperatorio mediato para el control del dolor.

En relación con los AINE tradicionales tienen las mismas ventajas, con un mejor perfil de seguridad.

4.2.2. Paracetamol

El paracetamol es un fármaco con escasa actividad antiinflamatoria pero con propiedades analgésicas. *In vitro*, varios estudios han demostrado que es un débil inhibidor de la COX1 y de la COX2, siendo un poco más sensible a la COX2 (16).

Este fármaco tiene presentaciones oral, rectal y en algunos países de la Unión Europea, se cuenta con la presentación intravenosa (17). La coadministración de paracetamol con AINE proporciona un sinergismo analgésico, por diferentes mecanismos de acción, los AINE inhiben las prostaglandinas a nivel periférico y del SNC, mientras que el paracetamol inhibe la liberación de prostaglandinas a nivel del cordón espinal y tiene efectos sobre los mecanismos serotoninérgicos para inhibición del dolor. Por otra parte ambos reducen la producción del óxido nítrico en el SNC.

4.2.3. Metamizol

Pertenece al grupo de derivados del pirazol, tiene presentaciones orales y parenterales, con una metabolización hepática y eliminación renal.

Tiene efecto analgésico antipirético con poco poder antiinflamatorio. Su efecto colateral más temido es la agranulocitosis, la cual es independiente de la dosis y de la duración del tratamiento.

Su asociación con el tramadol en el tratamiento del dolor postoperatorio ha resultado ser eficaz.

4.3. Opioides

Los opioides constituyen la piedra angular para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, especialmente para aquellos procedimientos que causan dolor moderado a severo. En la escalera analgésica tenemos el segundo y el tercer peldaño

para ellos, de acuerdo a su potencia analgésica. En el segundo peldaño de la escalera analgésica tenemos los opioides débiles, los cuales se utilizan para el tratamiento del dolor moderado. Este grupo está representado por medicamentos como: codeína, dextropropoxifeno, tramadol, nalbufina, butorfanol y buprenorfina. Estos fármacos tienen efecto techo, también pueden producir efecto *flash*, lo cual podríamos definir como una sensación agradable de bienestar, que puede conducir a la administración del medicamento para fines no analgésicos. Los opioides en general pueden administrarse por diferentes vías, sin embargo en el tratamiento del dolor postoperatorio es frecuente su uso endovenoso y por vía epidural, para lo cual existen presentaciones libres de conservantes para este fin.

En nuestro arsenal terapéutico contamos con combinación de medicamentos AINE + codeína, paracetamol + codeína y paracetamol + tramadol, estos pueden ser utilizados al restaurar la vía oral.

-Diclofenaco sódico 50 mg + codeína 50 mg.

-Ibuprofeno 300 mg + codeína 20 mg.

-Paracetamol 325 mg + tramadol 37,5 mg.

-Paracetamol 500 mg + codeína 25 mg.

Este tipo de combinación tiene la ventaja de que las dosis de ambos medicamentos son bajas lo cual nos ayuda a disminuir los efectos colaterales de ambos.

El tercer peldaño de la escalera analgésica está representado por los opioides fuertes, bloqueos centrales y periféricos.

El opioide potente más utilizado en analgesia postoperatoria es la morfina en infusión continua, bolos o en analgesia controlada por el paciente (PCA).

La meperidina se utiliza en dolor agudo postoperatorio en aquellos pacientes que deben recibir morfina como es el caso de espasmo biliar y del esfínter de Oddi (18). No debe utilizarse en pacientes con función renal comprometida por su metabolito activo, la normeperidina causante de neurotoxicidad.

El fentanilo produce una excelente analgesia postoperatoria, pero de corta duración. La administración en infusión continua debe vigilarse ya que se corre el riesgo de sobredosificación. La lipofilia del opiáceo es extremadamente importante para determinar la tasa de administración y analgesia (19). Cuando combinamos la infusión continua con PCA, habiendo establecido previamente la mínima concentración efectiva (MEC), podemos obtener un adecuado control del dolor postoperatorio (20). Otros opioides de corta duración relacionados con la fenilpiperidina son el alfentanil y el remifentanil, los cuales son utilizados en el intraoperatorio, pueden ser continuados en infusión durante el periodo postoperatorio a bajas dosis (21).

Una de las principales bases para la administración de opioides es la realización de adecuada titulación y vigilancia. Dada la marcada variabilidad farmacocinética que existe entre los pacientes que reciben analgesia por el sistema de PCA, es necesario

hacer cambios en los periodos de cierre de las bombas de infusión a fin de optimizar el confort con un mínimo de sedación.

Se debe recordar que los pacientes que reciben agonistas puros no deben recibir opioides ago-antagonistas, ya que al hacerlo pueden precipitar un síndrome de abstinencia.

4.4. Anestésicos locales

Los más utilizados son las amidas como la bupivacaína, levobupivacaína y ropivacaína. Su mecanismo de acción es la inhibición de la transmisión nerviosa por bloqueo de los canales del Na⁺ (22).

Su uso más frecuente se realiza en bloqueos de plexos, infiltración de campo, epidurales. Son de gran valor en la analgesia preventiva. La vía intradural es poco utilizada en el tratamiento del dolor postoperatorio.

Numerosos estudios demuestran que la mezcla de anestésicos locales y opioides por vía epidural resulta más efectiva que su uso por separado (1).

En algunos países se está utilizando un nuevo anestésico local cuyo nombre es *sameridina* (23). Reúne propiedades de anestésico local y acción analgésica como agonista parcial de los receptores mu. Hasta el momento se administra por vía intradural a una dosis de 15 a 25 mg, produciendo un bloqueo motor profundo sin alteraciones electrocardiográficas ni respiratorias. Su interés clínico se centrará en el componente opioide y la analgesia postoperatoria.

4.5. Anestésicos liposomales

Es importante conocer que también se están manipulando las estructuras moleculares de los anestésicos locales para prolongar su efecto, incluyendo los anestésicos dentro de los liposomas, que son vesículas acuosas submicroscópicas formadas por un núcleo acuoso rodeado por capas bimoleculares fosfolipídicas (23). Este tipo de estructura compartimental permite que durante el proceso de elaboración de los liposomas se puedan incorporar tanto principios hidrosolubles como liposolubles. Todo esto trata de reducir la toxicidad, protegerlos contra la degradación enzimática o química del organismo, prolongando los niveles eficaces del fármaco en su lugar de acción.

Hasta el momento se han realizado inclusiones liposomales con la lidocaína y la bupivacaína y los estudios se han llevado a cabo más con animales de experimentación que en humanos. Los pocos estudios que hay se han realizado mayormente en pacientes con cáncer con bupivacaína liposomal. Debemos esperar que se concluyan los estudios clínicos para confirmar sus beneficios.

4.6. Agentes adyuvantes de los anestésicos locales

Los anestésicos locales también se utilizan en combinación con otros agentes que nos sirven de adyuvantes en la analgesia como son los agonistas alfa 2 adrenérgicos, inhibidores del NMDA y benzodiacepinas.

Estos fármacos inciden sobre los receptores medulares alfa-2, ejerciendo su acción analgésica. Al igual que en el grupo anterior se utilizan en combinación con opioides y/o anestésicos locales para minimizar dosis y obviar efectos secundarios propios de la medicación empleada. Sus representantes son:

-*Clonidina*. Su uso primario fue por su acción hipotensora, posteriormente se ha demostrado su efectividad analgésica.

La clonidina es un alfa dos agonista cuyo efecto analgésico está relacionado con la estimulación de los adrenerreceptores alfa dos presentes en el asta dorsal medular, modulando de esta manera el mensaje nociceptivo. Además produce liberación de neuromoduladores tales como la noradrenalina y la acetilcolina, ejerciendo un efecto de inhibición de la transmisión nociceptiva en el asta dorsal medular (antinocicepción) (24,25).

La clonidina inhibe la liberación de la sustancia P y actúa sobre las neuronas nociceptivas (26).

Los efectos secundarios son: disminución de la tensión arterial, frecuencia cardiaca y respiratoria.

-*2-dexmetomidine*. Es un agonista alfa 2 adrenérgico con propiedades ansiolíticas, sedantes y analgésicas. También disminuye la respuesta simpáticoadrenal. Ha sido utilizada en anestesia y cuidados intensivos por vía endovenosa y en la actualidad se han realizado algunos trabajos como adyuvante en anestesia y analgesia regional.

Como agonista alfa 2 adrenérgico utilizado por vía espinal o epidural causa analgesia por liberación espinal de acetil colina y óxido nítrico (NO) (27).

4.7. Antagonistas de los receptores NMDA

En la actualidad se están empleando antagonistas de los receptores NMDA, en el tratamiento dolor agudo y crónico. El más conocido es la ketamina, un anestésico no barbitúrico perteneciente al grupo de la la fenilciclohexilamina y derivado de la fenilciclidina (28).

Mecanismo de acción: la analgesia producida por la ketamina es debida a su acción antagonista no competitiva selectiva de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato); estos receptores tienen una gran importancia en el fenómeno de "wind up", el cual consiste en un aumento progresivo de la respuesta por parte de las neuronas nociceptivas no específicas (o neuronas de convergencia) del asta dorsal medular a estímulos eléctricos repetitivos, de intensidad constante y suficientemente elevada para reclutar fibras C.

La ketamina es capaz de actuar sobre una gran variedad de receptores incluyendo: receptores nicotínico, opioides: mu, delta y kappa, produciendo además efecto

analgésico por otras vías antinociceptivas, ha sido empleada con anterioridad como agente anestésico. Su presentación más frecuente es en forma racémica (mezcla de los dos isómeros, R y S), aunque en algunos países se usa el isómero S, que tiene mayor potencia analgésica, pero también produce mayor cantidad de efectos secundarios.

4.8. Benzodiacepinas

El midazolam es la benzodiacepina que ha sido recientemente utilizada, en asociación a los anestésicos locales o sola, como único analgésico en los bloqueos centrales. El mecanismo de acción analgésico es mediante la estimulación de receptores gamma-amino-butírico (GABA), los cuales están presentes a nivel del asta dorsal medular (28).

Existe en el mercado el midazolam libre de conservante para uso por vía espinal y epidural.

4.9. Tratamientos no farmacológicos

Los tratamientos no farmacológicos pueden ser útiles como adyuvantes en el tratamiento del dolor. Entre ellos están el uso del TENS, masajes, ejercicios de estiramiento, relajación, retroalimentación, etc.

La percepción de del dolor así como su respuesta pueden ser completamente diferentes de un paciente a otro, el dolor agudo se asocia a una liberación de catecolaminas y por ende a alteraciones cardiorrespiratorias, así como también alteraciones en el sistema inmunitario y alteraciones endocrinológicas. Psicológicamente se caracteriza por ansiedad.

La combinación de dos o más medicamentos con diferentes mecanismos de acción para el tratamiento del dolor postoperatorio, busca una disminución de las dosis con un sinergismo analgésico y mejor perfil de seguridad.

CORRESPONDENCIA:
N. González de Mejía
Jefa de Servicio
Directora de Postgrado de Anestesiología
Hospital Uyapar
Puerto Ordaz. Bolívar, Venezuela
Tel.: 0058286-9615986
e-mail: mejian@cantv.net

BIBLIOGRAFÍA

1. Charlton E. Treatment of postoperative pain. In: Giamberardino M, ed. An updated review refresher course syllabus IASP Scientific Program Committee. Pain 2002. p. 351-6. [[Links](#)]
2. Ashburn M, Ready B. Postoperative pain. In: Loesser J, ed. Bonica's management of pain. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. [[Links](#)]
3. Cousins M, Power I. Acute and postoperative pain. En: Wall PD, Melzack R. Textbook of pain. 4th ed. Edinburgo: Churchill Livingstone, 1999; 19: 447-91. [[Links](#)]
4. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. Can J Anaesth 2001; 48: 1091-101. [[Links](#)]
5. Carr DB, Goudas LC. Acute Pain. Lancet 1999; 353: 2051-8. [[Links](#)]
6. Chapman R, Syrjala K. Measured of pain. In: Loeser J, ed. Bonica's management of pain. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins 2001. p. 310- 28. [[Links](#)]
7. Stevens B, Jhonston C, Gibbins S. Pain assessment in neonates. In: Anand J, Stevens B, eds. Pain in neonates. 2nd ed. McGrath B 2000. p. 101-34. [[Links](#)]
8. Krechel SW, Bilnerd J. CRIES. A new neonatal postoperative pain measurement store. Inicial testing of validity and reliably. Paediatric Anaesthesia 1995; 5: 53-61. [[Links](#)]
9. Mondolfi A, Rojas I, Urbina H, et al. Manejo del dolor en terapia intensiva y neonatología. Rev Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría 2002; 1 (Supl. 1). [[Links](#)]
10. Vargas-Schaffer G. Evaluación del dolor en procedimientos dolorosos en el niño. En: Vargas-Schaffer G, González de MN, eds. Manual de bloqueos anestésicos y analgésicos en pediatría, 2002. p. 31-40. [[Links](#)]
11. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. Br J Anesth 1997; 78: 606-17. [[Links](#)]
12. Crews JC. Multimodal pain management strategies for office-based and ambulatory procedures. JAMA 2002; 288: 629-32. [[Links](#)]
13. Pain Clinical Updates IASP Vol. XI Nº 4 September, 2003. [[Links](#)]
14. Brater DC, et al. Renal effects of Cox-2 selective inhibitors. Am J Nephrol 2001; 21: 1-15. [[Links](#)]
15. Botting RM. Mechanism of action of acetaminophen: is there a cicloxygenase 3? Clin Infect Dis 2000; 31 (Supl. 5) S 202-10. [[Links](#)]
16. Roca-Vinardel A, Ortega Álvaro A, Gibert-Rahola J, Micó JA. The role of 5-HT1A/B auto receptors antinociceptive effect of systemic administration of acetaminophen. Antesthesiology 2003; 98: 741-7. [[Links](#)]

17. Breivik H. Postoperative pain: toward optimal pharmacological and epidural analgesia. In: Giamberardino M, ed. An updated review refresher course syllabus IASP Scientific Program Committee. Pain 2002. p. 337-49. [[Links](#)]
18. Ballantyne J, Borsook D. Dolor postoperatorio Massachusetts General Hospital. In: Borsook D, Lebel A, McPeck B, eds. Tratamiento del dolor. 1999. p. 243-65. [[Links](#)]
19. White P. Patient-controlled analgesia: the use of on demand opioids in the management of acute pain. In: Fawzy E, ed. Opioids in anesthesia 1991. p. 275-92. [[Links](#)]
20. Jacobs J, Glass P, Reyes J. Opioid administration by continuous infusion. In: Fawzy E, ed. Opioids in anesthesia. 1991. p. 241-53. [[Links](#)]
21. Calderón E, Pernia A, de Antonio P, Calderón Pla E, Torres LM. A comparison of two constant-dose continuous infusions of remifentanil for severe postoperative pain. Anesth Analg 2001; 92 (3): 715-9. [[Links](#)]
22. García NL, et al. Analgesia regional en el tratamiento del dolor postoperatorio. En: Torres LM. Tratamiento del dolor postoperatorio. Madrid: Ed. Ergón, 2003. p. 193-206. [[Links](#)]
23. Viamonte M, Medina H. Nuevos anestésicos locales ¿promesa o realidad? Anales Sis San Navarra 1999; 22 (Supl. 2): 19-24. [[Links](#)]
24. Micó Segura JA, Moreno Brea MR, Casas Rodríguez J, Róala JG. Fármacos coadyuvantes analgésicos. En: Torres LM, ed. Medicina del Dolor. Barcelona, Madrid, Paris: Masson, 1997. p. 111-30. [[Links](#)]
25. Rauck RL, Eisenach JC, Jackson K, et al. Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. Anesthesiology 1993; 79: 1163-9. [[Links](#)]
26. Garber J, Hassenbusch. Spinal administration of nonopioid analgesics for pain management. In: Walman S, ed. Interventional pain management. 2nd ed. 2001. p. 621-6. [[Links](#)]
27. Bouaziz H, et al. Subarachnoid neostigmine potentiation of alpha 2 adrenergic agonist analgesia. Dexmedetomidine versus clonidine. Reg Anesth 1995; 20: 121-7. [[Links](#)]
28. Vargas-Schaffer G. Fármacos empleados en los bloqueos anestésicos y analgésicos. En: Vargas-Schaffer G, González M, eds. Manual de bloqueos anestésicos y analgésicos en pediatría. Caracas, Venezuela: Ediciones Expansión Científica G & S, 2002. p. 41-72. [[Links](#)]



Paseo de la Castellana 241 - 4º A, Madrid, Madrid, ES, 28046, 607 82 53 44



laura.martin@inspiranetwork.com