

Dolor postoperatorio: analgesia multimodal

Postoperative pain: multimodal analgesia

¹ Médico Residente

² Médico Adjunto

Servicio de Anestesia y Reanimación

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Madrid

Reyes Fierro A. ¹
de la Gala García F. ²
Garutti I. ²

RESUMEN

La sensación de dolor es una de las funciones vitales del organismo humano que aporta información de la existencia de una lesión sobre el mismo. Todas las intervenciones quirúrgicas van seguidas de la aparición de dolor, pudiendo incrementarse las respuestas metabólicas endocrinas, los reflejos autonómicos, las náuseas, el íleo, el espasmo muscular y también la morbilidad y la mortalidad postoperatoria. El óptimo tratamiento del dolor es imprescindible para conseguir una pronta movilización y rehabilitación, una completa recuperación y una reducción de la morbilidad. La búsqueda continua por parte de los anestesiólogos de un mejor tratamiento del dolor mejor ha llevado a la asociación de diversos fármacos y/o técnicas, con mejores resultados que la monoterapia.

Palabras clave: Analgesia multimodal, dolor postoperatorio, dolor agudo, antiinflamatorios no esteroideos, opioides, bloqueos nerviosos.

Reyes Fierro A, de la Gala García F
Dolor postoperatorio: analgesia multimodal
Patología del Aparato Locomotor, 2004; 2 (3): 176-188

ABSTRACT

The sensation of pain is one of the vital functions of the human body providing information on the occurrence of an injury. All surgical operations are followed by pain, which may amplify endocrine metabolic responses, autonomic reflexes, nausea, ileus, and muscle spasm and which may increase postoperative morbidity and mortality. Optimal postoperative pain treatment is therefore mandatory to enable early mobilisation and rehabilitation, to enhance recovery and to reduce morbidity. Despite continuous advances in anaesthesia for a better pain treatment, goes to the association of a variety of drugs and/or techniques with better results than the monotherapy.

Key words: Multimodal analgesia, postoperative pain, acute pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs, opioids, nerve blocks.

Reyes Fierro A, de la Gala García F
Postoperative pain: multimodal analgesia
Patología del Aparato Locomotor, 2004; 2 (3): 176-188

Correspondencia:

A. Reyes Fierro
C/ Serrano Galvache, 42
28033 Madrid
E-mail: galareyes@terra.es

INTRODUCCIÓN

El control del dolor ha sido uno de los objetivos fundamentales del trabajo de los anestesiólogos (1). Actualmente podemos considerar que en el período intraoperatorio somos capaces de conseguir un adecuado control del dolor originado por la agresión quirúrgica, mientras, que aun, el control del dolor postoperatorio no se realiza con la misma eficacia, debido a una serie de circunstancias entre las que podríamos citar:

- Limitaciones en la función del anestesiólogo.
- Falta de unidades de Reanimación.
- Poca mentalización por parte del paciente y de los propios profesionales sanitarios.
- Temor a la aparición de efectos secundarios.
- Falta de coordinación entre los distintos especialistas implicados.
- Falta de recursos humanos y técnicos.

La definición de dolor postoperatorio resulta complicada debido a la gran cantidad de factores que participan en su producción. Se podría considerar como un dolor de carácter agudo secundario a una agresión directa o indirecta que se produce durante el acto quirúrgico, de modo que incluiríamos no sólo el dolor debido a la técnica quirúrgica, sino también, el originado por la técnica anestésica, las posturas inadecuadas, contracturas musculares, distensión vesical o intestinal, etc.

Existen dos mecanismos implicados en la producción del dolor postoperatorio, el primero por una lesión directa sobre las fibras nerviosas de las diferentes estructuras afectadas por la técnica quirúrgica, y la segunda, por la liberación de sustancias algógenas capaces de activar y/o sensibilizar los nociceptores.

Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres de dos tipos principalmente, los mecanorreceptores A δ (mielínicos) y los receptores C polimodales (amielínicos). Ambos tienen un umbral alto de activación. La sensación de dolor se produce por la estimulación directa de estas terminaciones nerviosas, pero también la inflamación producida por el procedimiento quirúrgico producirá una sensibilización periférica que aumenta la sensibilidad de estos nociceptores, o lo que es lo mismo, disminuye su umbral de activación. En este fenómeno de sensibilización periférica participan diversas sustancias como las prostaglandinas, potasio, bradicininas, sustancia P, péptido asociado al gen de la calcitonina, histamina.

Estas sustancias aumentan la sensibilidad del nociceptor al aumentar la permeabilidad de canales iónicos por acción de segundos mensajeros que tienen capacidad para producir fenómenos de transcripción de genes, dando lugar a la expresión de nuevas proteínas o inducción de nuevas enzimas que afectan a las propiedades del nociceptor y a su habilidad para transmitir la señal dolorosa (2).

Junto con el fenómeno de sensibilización periférica, existe también un fenómeno de sensibilización central, que se produce en las neuronas del asta posterior de la médula espinal, y es a lo que se denomina fenómeno de *Wind-up*. Esta sensibilización central se produciría por la estimulación nociceptiva mantenida sobre las neuronas del asta posterior, dando lugar a la liberación, en la sinápsis del asta posterior, de neurotransmisores, fundamentalmente sustancia P y glutamato, que actuarían respectivamente sobre receptores lentos NK1 y rápidos AMPA, dando lugar a una despolarización de la neurona, y por el flujo mantenido de neurotransmisores, el receptor NMDA, que se encontraba bloqueado por una molécula de magnesio, se desbloquea permitiendo que el glutamato se pueda unir a él. Esta unión hace que la membrana neuronal disminuya de manera importante su umbral de excitación, de forma que mínimos estímulos producen grandes descargas en las neuronas del asta posterior. En este proceso interviene también el óxido nítrico y prostaglandinas sintetizadas a este nivel (3).

El control de estos dos fenómenos fisiológicos, sensibilización periférica y central, son el objetivo que se busca en la clínica para lograr un adecuado control del dolor postoperatorio.

El control adecuado del dolor agudo postoperatorio constituye una de las piedras angulares para conseguir una recuperación quirúrgica postoperatoria acelerada, lo que en términos de gestión implica una disminución de la estancia hospitalaria y, por tanto, de los costes. Y desde el punto de vista médico implica una disminución de la morbimortalidad (4).

CONSECUENCIAS DEL DOLOR POSTOPERATORIO

Sistema respiratorio

La anestesia general y el inadecuado control del dolor postoperatorio dan lugar a una serie de

cambios en la función pulmonar: disminución del volumen tidal, aumento de la frecuencia respiratoria, reducción de la capacidad vital o reducción del volumen de reserva residual funcional, lo que clínicamente se traduce en un aumento de la frecuencia de atelectasias y acúmulo de secreciones bronquiales favoreciendo la aparición de hipoxemia, neumonías y fracaso respiratorio. Hay múltiples trabajos que demuestran que la anestesia combinada, junto con técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, tratamiento del dolor adecuado y fisioterapia respiratoria precoz son fundamentales para disminuir de forma significativa las complicaciones pulmonares en el postoperatorio inmediato.

2. Sistema cardiovascular

El dolor produce aumento de la frecuencia cardíaca, tensión arterial y de la contractilidad miocárdica, por lo tanto se aumenta la demanda miocárdica de oxígeno. El tratamiento adecuado del dolor postoperatorio disminuye la actividad del sistema simpático, la isquemia miocárdica y la inestabilidad hemodinámica.

Por otra parte, la mayor rapidez para iniciar la deambulación que proporciona la analgesia postoperatoria adecuada disminuye el riesgo de trombosis venosas. Los bloqueos del neuroeje para analgesia producen una mejora del flujo sanguíneo hacia las extremidades inferiores por el bloqueo simpático que producen.

Aparato digestivo

La hiperactividad simpática produce íleo paralítico y aumenta la incidencia de náuseas y vómitos, y aumento de las secreciones intestinales. Aunque los opioides epidurales disminuyen la motilidad intestinal, está demostrado que la analgesia epidural favorece la recuperación de la motilidad gastrointestinal en pacientes sometidos a cirugía.

Sistema endocrino-metabólico

El dolor postoperatorio da lugar a un aumento de la secreción de múltiples hormonas, catecolaminas, hormona adenocorticotropa, hormo-

na de crecimiento, antidiurética, prolactina, vasopresina, glucagon, aldosterona, etc. Además la secreción de insulina está inhibida condicionando una situación de intolerancia a los hidratos de carbono.

Otras alteraciones

Se produce un deterioro en la inmunidad con disminución de la quimiotaxis, disminución de la función de linfocitos T y B, disminución de las inmunoglobulinas y de C3 y C4.

El aumento del tono simpático favorece la aparición de retención urinaria.

La inmovilidad prolongada provoca atrofia muscular y retraso de la recuperación funcional (5).

NIVELES DE ACTUACIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR POSTOPERATORIO

Para la mejor comprensión de las alternativas terapéuticas que tenemos en relación con el tratamiento del dolor postoperatorio podemos considerar cuatro fases desde la producción de la lesión hasta la percepción de la misma: transducción, transmisión, modulación y percepción (5, 6).

La trasducción sería el proceso que ocurre en el nociceptor, donde el estímulo doloroso se convierte en estímulo eléctrico.

La transmisión sería la conducción de este estímulo a través de las fibras nerviosas aferentes hasta la médula.

La modulación consiste en una serie de procesos que acontecen en la médula espinal que pueden suprimir o amplificar el estímulo nociceptivo. Desde el asta dorsal de la médula la señal nociceptiva es transmitida por las vías ascendentes hasta los núcleos del tálamo y la corteza sensorial donde el estímulo produce una respuesta asociada con la percepción de la sensación dolorosa.

Las técnicas para el tratamiento del dolor deben estar dirigidas para actuar sobre alguno de los escalones citados anteriormente.

Así los antiinflamatorios no esteroideos (Aines), los antihistamínicos y los anestésicos locales aplicados de forma tópica actuarían inhibiendo la

transmisión. La propagación de los potenciales de acción desde el receptor periférico hasta la médula y los estímulos nociceptivos transmitidos a través de los haces espinotalámicos hasta los centros supraespinales se interrumpirían mediante bloqueos centrales o periféricos con anestésicos locales. La ketamina actuaría inhibiendo los receptores NMDA que son los responsables a nivel medular de los estados de hiperexcitabilidad o hiperalgesia. La modulación mediada por fibras nerviosas adrenérgicas y colinérgicas que inhiben la puesta en marcha de estímulos nociceptivos se favorece mediante la administración de clonidina y/o neostigmina por vía espinal.

CONCEPTO DE ANALGESIA MULTIMODAL

Los opioides han sido la base del tratamiento del dolor postoperatorio, pero sus efectos adversos como la depresión respiratoria, sedación, trastornos del nivel de conocimiento, náuseas y vómitos, íleo, hacen que en la actual búsqueda de una rehabilitación aguda de los pacientes quirúrgicos, con una movilización más temprana y retorno rápido a la nutrición enteral y la actividad normales después del procedimiento quirúrgico, hacen que el uso de estos analgésicos se esté limitando, utilizando otros analgésicos no opioides para complementar y, en ocasiones, reemplazar, a los opioides a fin de mejorar la analgesia, volver mínimos los efectos adversos y facilitar la rehabilitación aguda después de la intervención quirúrgica.

Esta limitación del uso de opioides para la rehabilitación precoz junto con los conocimientos actuales sobre la fisiopatología de dolor que hacen que se requieran diversas modalidades farmacológicas para el control de todos los eventos que acontecen ha hecho que se introduzca el concepto de «**analgesia multimodal, analgesia balanceada o analgesia equilibrada**» (6).

El concepto de analgesia multimodal implica que el adecuado control del dolor postoperatorio, que permita una recuperación temprana de las actividades normales del paciente, no se puede lograr con un simple fármaco, sino que es necesario la acción sinérgica de varios grupos de fármacos de modo que se reduzcan las dosis totales de cada grupo y de esta forma disminuyamos los efectos adversos de cada grupo de fármacos. Es decir, implica la combinación de diferentes

clases de analgésicos así como el uso de diferentes vías de administración de los analgésicos con el objetivo de lograr un adecuado control del dolor postoperatorio. Por tanto, el objetivo será conseguir, a través de la combinación/asociación de fármacos analgésicos, aumentar su poder o potencia analgésica, mejorar su biodisponibilidad y atenuar la intensidad de los efectos adversos y/o disminuir la frecuencia de su aparición.

El actual conocimiento de la fisiopatología del dolor (7) nos lleva a la idea de que el alivio del dolor afectivo es poco probable con la administración de una terapia unimodal con opioides, sino que se requiere una terapia multimodal mediante otros agentes no opioides que afecten a la inflamación periférica (aínes), bloqueen la actividad nerviosa aferente (anestésicos locales), y modulen los procesos de dolor central (opioides, antagonistas de NMDA, agonistas α).

Diferentes estudios experimentales y clínicos han demostrado la eficacia de la combinación de distintas clases de analgésicos en el control óptimo del dolor postoperatorio (Kehlet 1989, 1993, 1997). La mayor parte de estos estudios han demostrado una disminución de las puntuaciones del dolor o de las necesidades de analgésicos después de la operación. Y, aunque existen dudas sobre si es capaz de reducir la morbi-mortalidad, recientes estudios (Brodner *et al.*, 1998) sugieren que el uso de analgesia multimodal puede mejorar la recuperación funcional del paciente y así reducir costes.

Los estudios farmacológicos (8) han explicado la interacción sinérgica, y han validado la efectividad clínica de los opioides y aínes por vía sistémica, de los anestésicos locales y opioides cuando se administran vía intratecal o epidural, de los agonistas alfa-2 y los opioides vía intratecal, y de los antagonistas del receptor NMDA y los opioides. Experimentalmente se están realizando estudios con otros fármacos (neostigmina) que buscan la interacción sinérgica con la analgesia opiode.

La utilización de analgésicos de manera combinada para abordar el dolor agudo producido por la cirugía no debe reducirse al postoperatorio, sino que debe abarcar todo el perioperatorio, desde el preoperatorio hasta alcanzar la recuperación funcional del paciente. Este abordaje integral del dolor postoperatorio ha hecho desarrollar los conceptos de analgesia preventiva, analgesia multimodal y balanceada, y analgesia funcional (9).

Para las asociaciones analgésicas se utilizan tres grupos de fármacos analgésicos y otros fármacos que no son analgésicos propiamente dichos, pero que se pueden utilizar como tales en asociación y a bajas dosis. Entre los puramente analgésicos tenemos los opiáceos, antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos antitérmicos, y los anestésicos locales. Y entre los otros destacan los antagonistas NMDA, agonistas alfa-2 adrenérgicos, y los anticolinesterásicos. Incluso, podemos asociar fármacos analgésicos de la misma familia, pero beneficiarnos de las distintas características farmacocinéticas (por ejemplo, remifentanilo/morfina) o de sus distintas vías de administración (por ejemplo, anestésicos locales en infiltración de la herida y espinales).

CONCEPTO DE ANALGESIA PREVENTIVA

El concepto de analgesia preventiva fue introducido por Wall a finales de 1988, y se basa en la hipótesis de que la analgesia administrada antes de que se produzca la agresión quirúrgica podría bloquear el desarrollo de la hiperexcitabilidad neuronal en el sistema nervioso central, es decir, que la sensibilización periférica y central se podría prevenir mediante analgésicos que sobrevengan antes de la lesión tisular.

Las pruebas de la eficacia de la analgesia anticipada en animales han sido convincentes, pero las obtenidas en seres humanos después de la intervención quirúrgica han sido equívocas o no han podido brindar apoyo a este concepto. Sin embargo, en un estudio bien diseñado efectuado en voluntarios humanos se demostró un efecto anticipado eficaz que previno la sensibilización central. Es indudable que el tratamiento anticipado simple de administración de analgésicos una vez al día antes de la operación tiene todas las probabilidades de fracasar, puesto que la actividad neuronal aferente hacia la médula espinal que ocurre durante la intervención quirúrgica prosigue durante cierto tiempo a continuación a causa de la reacción inflamatoria desencadenada en el sitio de lesión tisular. Si se quiere que el tratamiento anticipado tenga resultados buenos, la prevención de la sensibilización central mediante este tipo de analgesia debe incluir una estrategia para modular la estimulación neuronal prolongada en la médula espinal durante el postopera-

torio producida por el proceso inflamatorio en el sitio de la lesión tisular.

Una búsqueda sistemática, realizada por Moyniche, de ensayos a doble ciego y aleatorizados comparando idénticos regímenes analgésicos «antes *versus* después» de la incisión, encuentra falta de evidencia para mejorar la analgesia con aines sistémicos, opioides sistémicos y anestésicos locales periféricos. Los ensayos con antagonistas NMDA sistémicos y analgesia epidural tampoco indicaron una mejora de la analgesia. No podemos considerar esta revisión concluyente ya que puede tener críticas en el diseño de los estudios, ya que todos los pacientes recibieron opioides intraoperatorios. Y desde un punto de vista clínico las técnicas preventivas dentro de un abordaje multimodal han demostrado una mejora frente al tratamiento convencional del dolor.

La analgesia preventiva ha sido definida como el tratamiento que empieza antes de la cirugía; previene el establecimiento de la sensibilización central causada por la incisión quirúrgica (cubre sólo el periodo de la cirugía), y previene el establecimiento de la sensibilización central causada por la incisión y la inflamación quirúrgica (cubre el período de la cirugía y el postoperatorio inmediato) (10).

Para que los estudios de analgesia preventiva sean adecuados deben de considerarse dos requerimientos básicos:

1. Verificar la efectividad del efecto farmacológico de un tratamiento (por ejemplo, midiendo los niveles plasmáticos de betaendorfinas o cortisol).
2. Extender el tratamiento antinociceptivo al postoperatorio inmediato, que es cuando la generación de la nocicepción se debe al proceso inflamatorio (irá desde las 12 hasta las 48 horas, dependiendo del tipo de cirugía).

LIMITACIÓN DE LOS OPIOIDES EN EL DOLOR POSTOPERATORIO

La principal limitación de la analgesia con opioides es su incapacidad, cuando se emplean de manera aislada, para controlar el dolor producido durante los movimientos después de la intervención quirúrgica. Los pacientes que reciben opioides después de una operación mayor pueden lograr analgesia adecuada en reposo, pero

no durante los movimientos. Por tanto, los pacientes que reciben esta terapia tienden a estar quietos el mayor tiempo posible, pero los modelos actuales de rehabilitación postoperatoria tras cirugía mayor requieren movilización temprana del paciente. Estos regímenes de rehabilitación son de utilidad porque pueden reducir a la mitad el tiempo de estancia postoperatoria en el hospital y, por tanto, reducir también las complicaciones, pero los opioides contribuyen poco a estos regímenes porque no ofrecen un buen alivio del dolor durante el movimiento. Las técnicas analgésicas no opioides alternativas ofrecen mejor alivio del dolor con los movimientos y permiten a los individuos moverse con mayor facilidad sin experimentarlo.

Los efectos gastrointestinales adversos de los opioides consisten en trastornos de la motilidad como de la secreción. Las náuseas y vómitos son fenómenos frecuentes. Otra adversidad importante es el íleo paralítico que producen. Los receptores μ de los opioides del intestino contribuyen de manera muy importante a este fenómeno, los receptores de este tipo a nivel raquídeo también se ha visto que pueden mediar en la aparición de este íleo postoperatorio. Tradicionalmente se consideraba que era necesario el reposo intestinal después de las intervenciones abdominales mayores, pero este criterio puede dar por resultado atrofia de las vellosidades intestinales y predisponer a la translocación bacteriana y a la sepsis. Actualmente se promueve la nutrición enteral temprana después de la intervención quirúrgica para reducir estos cambios de la histología y de la función inmunitaria intestinales. Los analgésicos no opioides que no inhiben la función del intestino pueden facilitar la readopción de la nutrición enteral normal después de la intervención quirúrgica.

Los opioides alteran el equilibrio del sueño produciendo una reducción del sueño REM. En el postoperatorio temprano hay una disminución del sueño REM, con un incremento posterior de rebote de este tipo de sueño durante la tercera y cuarta noche postoperatoria. El aumento de rebote del sueño REM puede dar por resultado hipoxia postoperatoria retrasada, que se ha acompañado de isquemia del miocardio. Aunque el estrés quirúrgico, citocinas y otros sedantes e hipnóticos pueden producir también cambios en los patrones del sueño después de la intervención quirúrgica, los opioides contribuyen en grado

importante a este problema, que se puede reducir con los analgésicos alternativos.

Otros efectos de los opioides que pueden interferir con la rehabilitación rápida son la retención urinaria, urticaria y trastorno mental. Los programas de rehabilitación rápida requieren motivación e iniciativa, rasgos psicológicos embotados por el tratamiento con opioides. Todos estos motivos recalcan la importancia de drogas alternativas dentro de un manejo multimodal de la analgesia postoperatoria, de forma coadyuvante con opioides que permitan reducir las dosis de estos fármacos y de esta forma disminuir todos estos efectos adversos que limitan la realización de programas de rehabilitación rápida de los pacientes.

ANESTESIA LOCAL

Los anestésicos locales son una eficaz alternativa para la analgesia postoperatoria. Se pueden usar tanto para infiltración como para bloqueos neurales. Las diferentes técnicas de infiltración de anestésico local han demostrado reducir el dolor y los requerimientos de opioides en diferentes estudios realizados sobre diferentes procedimientos quirúrgicos como colecistectomía, reparación de hernias inguinales, cirugía mamaria, laparotomías ginecológicas y cirugía ortopédica (11) y anorrectal. Un estudio reciente demuestra la eficacia de la infiltración con anestésicos locales en los puntos de entrada de los trócares después de los procedimientos laparoscópicos.

La instilación de anestésicos locales sin infiltrar también ha demostrado ser eficaz para el control del dolor postoperatorio. De este modo, la analgesia tópica con lidocaína se ha probado eficaz tras la herniorrafia inguinal y la instilación de bupivacaína con epinefrina o lidocaína durante los procedimientos laparoscópicos reduce la incidencia de dolor escapular postoperatorio típico de este tipo de procedimientos. También es muy efectiva la administración de anestésico local tópica como analgésico para la circuncisión ambulatoria.

Además de los efectos tradicionales de los anestésicos locales, el grupo de las amidas parece que además posee efectos antiinflamatorios, de modo que bloquearían la inflamación postoperatoria en el lugar de la agresión quirúrgica.

Aunque los beneficios aportados por los anestésicos locales son evidentes se necesitan más estudios para depurar las técnicas más correctas de infiltración y aplicación tópica de estos fármacos.

La corta duración de acción de los anestésicos locales es una característica que limita su uso en el control del dolor postoperatorio. El anestésico local ideal para su uso en analgesia postoperatoria sería aquel que tuviese un efecto duradero. Existen resultados esperanzadores en este aspecto en estudios sobre animales que demuestran como la duración del bloqueo producido por el anestésico local se puede lograr aumentando la viscosidad del agente. La encapsulación en liposomas prolonga la duración del efecto de los anestésicos locales en modelos animales. Otro campo interesante de investigación es la inclusión de estas drogas en los llamados *mono-olein water systems*, este sistema hace que el producto sea líquido a temperatura ambiente y que a temperatura corporal tenga una alta viscosidad.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los aines previenen la producción tisular de prostaglandinas mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa que convierte al ácido araquidónico en endoperoxidasas cíclicas inestables, que a continuación forman prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano. Su efecto analgésico se realiza por inhibición de la producción de prostaglandinas inflamatorias en el sitio lesionado, por inhibición de prostaglandinas centrales, o por otros efectos a nivel central (como sugieren estudios recientes). Todos los aines tienen efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos (12).

La aparición de aines inyectables ofreció el potencial de ofrecer analgesia perioperatoria libre de las desventajas ya comentadas de los opioides. Se han demostrado altamente eficaces en el tratamiento del dolor postoperatorio tras cirugía ortopédica y ginecológica, así como para determinados tipos de dolor poco sensible a los opioides como el caso del dolor originado por metástasis óseas y dolores por espasmo en vesícula biliar y vías urinarias.

Los efectos adversos de este grupo de fármacos son: úlcera péptica (PG E2 y PGI2 son esenciales para la producción de moco protector en la mucosa gástrica); disfunción renal (sobre todo

en pacientes cuya función renal depende de un nivel elevado de PG, caso de pacientes ancianos con aterosclerosis, pacientes hipovolémicos, insuficiencia cardíaca congestiva o, fallo renal previamente conocido); broncoespasmo (8-20% pacientes con asma pueden experimentar un broncoespasmo agudo tras la toma de aines); efecto antiplaquetario (que aunque por sí mismo es poco probable que produzca clínica de sangrado, la combinación con heparinas de bajo peso molecular para profilaxis de trombosis venosa profunda puede aumentar ese riesgo).

En 1991 se describe una forma inducida de ciclooxigenasa (COX-2). Esta enzima es inducida por diversos factores como el traumatismo quirúrgico, endotoxinas, interleucina-1 e hipoxia. Se cree que la ciclooxigenasa constitutiva (COX-1) es la encargada de la producción fisiológica normal de prostaglandinas, que son citoprotectoras de la mucosa gástrica y que participan en muchos aspectos de la función tubular renal. La aparición de nuevos aines que inhiben la COX-2, que se puede inducir en la lesión tisular, a la vez que queda indemne la función de la COX-1 en otros tejidos, representa una mejora importante en el perfil de seguridad de estos agentes. Así en un metanálisis que abarcó 1.100 pacientes año de tratamiento con Meloxicam puso de manifiesto un aumento de la seguridad gastrointestinal, pero toxicidades renales y hepáticas semejantes.

Otro de los campos dentro de la inhibición de prostanoideos en el que se está investigando, es en el desarrollo de agentes capaces de antagonizar el receptor selectivo de la prostaglandina E1.

En resumen los aines tienen un valor importante como alternativa analgésica no opioide postoperatoria de los opioides, y pueden utilizarse con seguridad si se respetan las contraindicaciones y se administran dosis más bajas apropiadas.

PARACETAMOL

El paracetamol o acetaminofén es un coadyuvante eficaz para la analgesia con opioides, disminuyendo las necesidades de estos últimos o las puntuaciones de dolor en 20 a 30%. Se considera que tiene efectos analgésicos y antipiréticos, pero no se le considera antiinflamatorio. Existen controversias en cuanto a su mecanismo de acción, sugiriéndose que podría inhibir la ciclooxigenasa en el sistema nervioso central, a la vez

que deja relativamente indemne la producción periférica de prostaglandinas; la investigación confirma una acción central importante. Sus dosis máximas recomendadas en adulto son 6 g al día, en varias tomas para la administración aguda, y 4 g al día para el uso prolongado. Dosis únicas que pasan los 100 mg/kg pueden ocasionar lesión hepática grave, hipoglucemia, y necrosis tubular aguda.

En comparación con las dosis efectivas de los aines probablemente tenga menor potencia analgésica, pero en combinación parece que incrementa el efecto antinociceptivo. Así existe un estudio que demuestra que la combinación de diclofenaco y paracetamol para el dolor postoperatorio tras cirugía oral mejora y prolonga el efecto analgésico comparado con el efecto de cada una de las drogas utilizadas por separado.

Actualmente existen dos preparados intravenosos, uno en forma de precursor, el propacetamol (2 g del precursor se convierten en 1 g de acetaminofén) y otra forma más reciente en forma de paracetamol 1 g. Estudios han demostrado que el propacetamol es eficaz no sólo para la analgesia postoperatoria, sino que tiene además más eficacia que el paracetamol. Una investigación demostró una reducción del 46% en las necesidades de opioides en pacientes ortopédicos que recibieron propacetamol. Paracetamol IV (perfalgan®) tiene un inicio de acción más rápido, mayor potencia analgésica y una duración de acción más prolongada que el paracetamol oral, sólo necesita 20 minutos para alcanzar concentraciones significativas en líquido cefalorraquídeo, gracias a su capacidad para atravesar con facilidad la barrera hematoencefálica, lo que va a traducirse en un rápido inicio de su acción analgésica (13).

Los efectos genotóxicos potenciales del paracetamol son fenómenos acompañantes sólo de las dosis hepatotóxicas, y no se cuenta con pruebas de genotoxicidad con las dosis analgésicas. Existen pruebas de que el paracetamol puede proteger al individuo de las lesiones malignas de una manera semejante a la protección que ofrece la aspirina a dosis bajas y por tiempo prolongado contra las lesiones malignas del tubo digestivo.

En conclusión, el paracetamol es muy eficaz como analgésico postoperatorio. Usado en combinación con aines, parece que proporciona analgesia adicional.

Otro grupo farmacológico alternativo es aquel que intenta atenuar el estímulo doloroso mediante la atenuación de la respuesta a nivel central y sobre todo espinal, a través del predominio de neurotransmisores inhibitorios. En este grupo destacan cuatro fármacos: α_2 -agonistas, los antagonistas del receptor NMDA (ketamina), la neostigmina y la amitriptilina (14).

AGONISTAS ALFA-2

Se ha demostrado que los agonistas alfa-2 clonidina y dexmedetomidina ofrecen analgesia eficaz después de muchos procedimientos quirúrgicos distintos, y por distintas vías de administración. En la clínica se ha tendido hacia el uso raquídeo o epidural de clonidina para aprovechar el efecto atenuador identificado de los receptores raquídeos α_2 sobre la percepción del dolor. En general, estos fármacos se emplean como coadyuvantes de otros analgésicos para hacer mínimos los efectos adversos como la sedación e hipotensión.

Se ha demostrado que la administración epidural es más eficaz que la administración sistémica, lo que favorece la teoría de que la clonidina actúa por medio de los receptores α_2 raquídeos. La clonidina epidural a dosis altas (8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de una sola vez y, a continuación, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) se ha utilizado con muy buenos resultados como analgésico único después de la cirugía abdominal mayor, sin embargo a estas dosis altas es probable una incidencia importante de sedación e hipotensión.

El aspecto más interesante de su administración epidural o intratecal es su efecto sinérgico con los opioides. La administración de un bolo epidural de la combinación de fentanilo y clonidina reduce las dosis analgésicas de cada uno en aproximadamente un 60%. Así mismo, la clonidina mejora y prolonga el efecto de los anestésicos locales intratecales.

Existen también pruebas de que su uso por vía general tiene un efecto analgésico importante, así, usado como premedicación por vía oral reduce la dosis postoperatoria de morfina en PCA en 37%, y disminuye la incidencia de náuseas y vómitos.

Hay estudios que sugieren que la administración periférica de clonidina tiene un efecto anal-

gésico en el sitio de lesión o inflamación. Una posible explicación es la reducción mediada por estos agonistas de la liberación de noradrenalina; ésta participa en la conservación de la sensibilización periférica. La clonidina incrementa la eficacia y la duración de la analgesia cuando se añade a las soluciones anestésicas locales para los bloqueos de nervios periféricos. Por vía intrapleural es un analgésico eficaz después de la colestectomía abierta.

Otros efectos beneficiosos de la clonidina es la reducción en la incidencia de isquemia miocárdica perioperatoria y reducción de la concentración de catecolaminas circulantes durante las operaciones mayores. También produce una atenuación de la pérdida de proteínas mediada por el estrés cuando se administra clonidina, posiblemente por su efecto estimulador sobre la hormona de crecimiento.

En resumen, en el tratamiento del dolor postoperatorio el uso de α_2 agonistas como coadyuvantes de opioides y anestésicos locales vía epidural o intrarraquídea se ha demostrado altamente beneficiosa.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NMDA

La activación del receptor NMDA desempeña una función importante en el fenómeno de sensibilización central, en concreto los receptores localizados en asta dorsal de la médula espinal. El uso de antagonistas de este receptor han demostrado en estudios animales prevenir e incluso revertir el fenómeno de sensibilización central. También se han descrito la presencia de estos receptores en axones amielínicos en la periferia, lo que indica que los aminoácidos excitadores (glutamato, aspartato) desempeñan también un papel importante en el inicio del estímulo nociceptivo que acontece en la periferia.

La ketamina es un anestésico disociativo derivado de la fenciclidina que se encuentra en forma racémica y que tiene propiedades alucinógenas. Es también un antagonista del NMDA y se ha estudiado con amplitud en animales y seres humanos con respecto a esta capacidad.

Se ha señalado que la ketamina a dosis bajas (0,2 mg/kg/h) por vía subcutánea o intravenosa reduce o elimina la sensibilización central en animales y el dolor neuropático en seres humanos. En la clínica este fármaco se emplea en casos en

los que el dolor neuropático es un problema importante. Estudios en voluntarios humanos parecen indicar que la ketamina ejerce su acción sobre el receptor cuando los canales iónicos asociados a este receptor ya han sido abiertos por el estímulo nociceptivo continuo, lo que explicaría su pobre poder analgésico cuando se emplea de manera preventiva o para el control del dolor agudo, mientras que es muy efectivo par el control del dolor neuropático.

La ketamina también se ha empleado como droga por vía epidural e intratecal para el tratamiento del dolor postoperatorio, siendo aun controvertido su eficacia por estas vías de administración, y se han descrito numerosos casos de efectos colaterales sistémicos. La neurotoxicidad de la ketamina todavía no está clara, requiriéndose aun más estudios en animales.

Existe una teórica interacción entre el receptor NMDA y los receptores opioides en el asta dorsal de la médula espinal. Ketamina podría ser beneficiosa en combinación con opioides, especialmente viendo la reducción de tolerancia que se produce tras los tratamientos prolongados con opioides.

Una desventaja de la ketamina reside en sus propiedades alucinógenas, que pueden ser muy trastornables para los pacientes, incluso cuando se usa a las tasas bajas requeridas para el bloqueo del receptor NMDA.

El dextrometorfán es un antagonista del NMDA desprovisto de propiedades alucinógenas que se puede administrar por vía oral. Cuando se administró antes de una operación abdominal planeada, no se observó que redujera en grado significativo el consumo de opioides ni las puntuaciones del dolor durante el postoperatorio.

En conclusión ,el uso de la ketamina en el postoperatorio inmediato sigue estando limitado por la escasez de estudios clínicos que apoyen su eficacia.

NEOSTIGMINA

El concepto de analgesia multimodal fue descrito por primera vez con la administración general de aines y anestésicos locales con opioides; las dosis bajas de analgésicos no opioides y opioides en combinación logran la analgesia con un perfil de seguridad mejorado. Este concepto se ha extendido a la administración de fármacos en

el espacio subaracnoideo. Así se ha demostrado que la neostigmina intratecal produce analgesia en animales y en seres humanos, pero puede limitar su utilidad clínica como agente único la incidencia significativa de náuseas y vómitos y, más rara vez, ansiedad. El efecto analgésico de la neostigmina intratecal en animales puede ser suprimido por la administración de antagonistas muscarínicos. Pueden emplearse dosis más bajas de neostigmina intratecal junto con dosis pequeñas de morfina o clonidina, y en estos casos los efectos adversos serán menos importantes. En un estudio, la administración de 12,5 µg de neostigmina y 50 µg de morfina en el espacio subaracnoideo al terminar la cesárea redujo en grado considerable el consumo de morfina controlado por el paciente durante el día que siguió a la operación, con una incidencia modesta de náuseas y vómitos. Una ventaja sorprendente de la neostigmina subaracnoidea consiste en que puede contrarrestar la hipotensión local inducida por los anestésicos, pero el tiempo puede ser un problema porque el efecto hipertensivo de la neostigmina puede retrasarse en comparación con el inicio más rápido del efecto hipotensivo producido por los anestésicos locales.

En definitiva, el empleo intratecal de la neostigmina como adyuvante analgésico está aun en fase experimental y sólo futuros estudios revelarán su posible utilidad clínica.

ADENOSINA

La adenosina es un nucleósido endógeno que tiene propiedades antiarrítmicas y antihipertensivas identificadas. Además tiene propiedades antinociceptivas administrado por vía general o intratecal. La adenosina por vía general debe aplicarse mediante infusión intravenosa continua porque se metaboliza con rapidez, y puede producir efectos cardiovasculares adversos, como hipotensión y bloqueo cardíaco completo.

La propiedad analgésica de la adenosina es mediada por al menos tres tipos de receptores. Los receptores A1 y A2 se encuentran a nivel central y en la periferia. Los agonistas del receptor A1 son antinociceptivos, y los del A2 son algógenos. Se dispone de menos información sobre el receptor A3, pero la activación produce conducta de dolor como resultado de la liberación de histamina y serotonina.

La administración intratecal de adenosina ha sido empleada con algún beneficio en pacientes con dolor neuropático crónico, pero un subgrupo de pacientes refirió dolor lumbar transitorio durante el tratamiento. La infusión intravenosa ha mostrado reducir los requerimientos de isoflurano y una estabilidad de la tensión arterial durante la anestesia general. Una pequeña dosis perioperatoria de adenosina (80 µg/kg/min) reduce las necesidades perioperatorias de anestésicos volátiles y los requerimientos postoperatorios de opioides después de cirugía de mama e hysterectomías.

Por tanto, la adenosina tiene un espectro complejo de acciones que impide su administración general como anestésico sistemático, pero puede ser útil en el tratamiento de los casos de asistancia de dolor complejo. El uso clínico de la adenosina se incrementara cuando se desarrollen análogos que sean específicos del receptor A1 y con una farmacocinética adecuada.

TRAMADOL

El tramadol es un agonista m débil de los opioides (15), pero que también tiene efectos raquídeos y del sistema nervioso central no opioides importantes a través de las vías noradrenérgicas y serotoninérgica. Su ventaja es que produce sedación, depresión respiratoria, éstasis gastrointestinal y potencial de abuso mínimos. Sus principales desventajas son el costo, mareos, náuseas, boca seca y sudoración.

TÉCNICAS NO FARMACOLÓGICAS

Los posibles efectos secundarios de los opioides y de los analgésicos no opioides hacen interesante el uso de técnicas no farmacológicas para el tratamiento del dolor postoperatorio, especialmente en pacientes ambulantes. Este tipo de técnicas son ampliamente usadas en el tratamiento del dolor crónico, y su uso en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio se está empezando a incrementar.

La estimulación eléctrica transcutánea (TENS) ha demostrado reducir las puntuaciones de dolor tras la cirugía de rodilla, y hay estudios que indican una reducción del 15 a 30% en los requerimientos de opioides postoperatorios. Pero también existen estudios que no demuestran ningún

beneficio de esta técnica en el tratamiento del dolor agudo.

La acupuntura también ha sido probada con resultados variables. El posible mecanismo de acción de esta técnica que provoca impulsos aferentes, pudiera ser una estimulación de las vías descendentes inhibitorias, inhibición de la síntesis de sustancia P y estimulación de la producción de opioides endógenos en el sistema nervioso central.

El uso de la crioanalgesia después de la cirugía ortopédica parece eficaz, a la vez que reduce el edema postoperatorio. Asimismo, la preparación psicológica para el procedimiento quirúrgico reduce la necesidades de analgésicos postoperatorios.

ANALGESIA MULTIMODAL EN PEDIATRÍA

En los pacientes pediátricos se ha constatado la importancia de una adecuada analgesia perioperatoria. La inmadurez del desarrollo del sistema nervioso central de neonatos y lactantes afecta especialmente al componente de inhibición del dolor, de tal modo, que la respuesta neuroendocrina al dolor quirúrgico se asocia a una magnificación de los efectos deletéreos del mismo (16). La anestesia multimodal permite aumentar la eficacia analgésica en términos de calidad de analgesia y en términos de prolongación de la analgesia postoperatoria. Por eso, en los pacientes pediátricos se han ensayado diversas técnicas de anestesia multimodal.

En los pacientes pediátricos la proverbial falta de colaboración para la realización de técnicas de bloqueo locorregional puede ser obviada mediante la adición de una anestesia general «ligera». Sin embargo, la adición de anestesia general además permite disminuir la cantidad de anestésicos locales, disminuir la concentración del anestésico local o emplear técnicas de bloqueo más periféricas (17). Las técnicas de bloqueo locorregional permiten una anestesia general en la que pueden disminuirse las dosis totales de determinados fármacos o incluso obviar su empleo, y al disminuir la cantidad de anestesia general requerida disminuye la incidencia de efectos secundarios asociados a la misma, permitiendo una recuperación anestésica precoz.

La adición de los bloqueos locorregionales a la anestesia multimodal provoca, de un modo

muy importante, la consecución de una analgesia postoperatoria eficaz y de larga duración (18). La introducción de nuevos anestésicos locales, como ropivacaina o levobupivacaina (con una ratio potencia/toxicidad de 1,1 y 1,4 respectivamente comparados con la bupivacaina, y con distinto perfil farmacocinético) puede suponer importantes ventajas en la consecución de analgesia multimodal pediátrica (19).

Junto a esta combinación de anestesia locorregional y general, es posible añadir agentes analgésicos sistémicos que potencien la analgesia intraoperatoria y postoperatoria, como fármacos tipo aines, opiáceos, ketamina o clonidina, que pueden administrarse de modo preincisional (buscando un efecto de analgesia preventiva) o postincisional. La administración de paracetamol, 40 mg/kg por vía oral, en niños puede disminuir hasta un 75% los requerimientos analgésicos postoperatorios y un 90% los efectos secundarios gastrointestinales de la anestesia general(20). También, 10 mg/kg de ibuprofeno por vía rectal evita en un 25% de los casos la necesidad de analgesia postoperatoria en niños (21). Dosis tan bajas, como 0,15 mg/kg de ketamina intravenosa, disminuyen en un 50-60% los requerimientos de analgesia postoperatoria (22). La clonidina oral en dosis de 5 mcg/kg permiten aumentar un 75% la duración de la analgesia postoperatoria (23).

Algunos de estos agentes también pueden administrarse por vía espinal (especialmente mediante abordaje epidural caudal) lo que permite potenciar la efectividad de la anestesia). Así, la adición de 1-2 mcg/kg de fentanilo (24) a la bupivacaina caudal no prolonga la duración de la analgesia postoperatoria, pero permite disminuir las dosis totales de anestésico local al mejorar la calidad analgésica. En contrapartida (a disminuir la toxicidad de los anestésicos locales) puede aumentar la incidencia de náuseas y vómitos, y de depresión respiratoria inmediata. La adición de tramadol (25), 1-2 mg/kg, al anestésico local caudal, parece comportarse de un modo muy parecido al fentanilo, aunque puede prolongar la analgesia entre un 10 y 30% sin provocar depresión respiratoria significativa, pero sí náuseas-vómitos y sedación residual. La morfina caudal (25) en dosis de 25-50 mcg/kg permite mejorar la calidad de la analgesia postoperatoria y prolongarla más allá de un 50-60% comparada con la bupivacaina sólo. La morfina caudal se asocia con efectos secundarios como náuseas, vómitos,

prurito, sedación y depresión respiratoria tardía (con una incidencia especialmente significativa en neonatos y lactantes menores de un año de edad). La clonidina caudal (1-2 mcg/kg) aumenta la calidad del bloqueo de los anestésicos locales y la duración de la analgesia postoperatoria hasta un 30%. Los efectos secundarios asociados a la clonidina caudal son mínimos, sedación prolongada y efectos hemodinámicos sí se superan dosis de 5 mcg/kg (24). La ketamina caudal en dosis de 0,25-0,5 mg/kg prolongan hasta un 75% la analgesia postoperatoria de los anestésicos locales, mejoran la calidad de la misma y evitan efectos secundarios indeseables como alucinaciones, náuseas y vómitos (26). Sólo puede administrarse ketamina exento del excipiente habitual, clorobutanol, pues éste es un potente neurotóxico.

Otras combinaciones de distintos fármacos analgésicos han sido utilizadas en sedaciones para curas de niños quemados (27) o para el tratamiento del dolor postoperatorio pediátrico (28).

A la hora de plantear una «anestesia multimodal» en pediatría deberá tenerse en cuenta las siguientes recomendaciones:

1. La anestesia multimodal obliga a disminuir las dosis efectivas individuales de cada fármaco debido a la sinergia en el efecto analgésico.
2. La disminución de las dosis administradas de fármacos analgésicos sinérgicos permite disminuir de un modo relevante los efectos secundarios dosis-dependientes que son los observados más frecuentemente.
3. La anestesia multimodal no puede evitar la presencia de efectos secundarios idiosincrásicos que son independientes de la dosis administrada (como la anemia aplásica asociada al metamizol), pero con una incidencia estadística escasa. A pesar de todo, la asociación de anestesia locorregional y general en pediatría (29) parece ser especialmente segura, comparada con la población adulta (30), siempre que se adopten las medidas específicas de seguridad y monitorización de la eficacia y de la seguridad del bloqueo.

CONCLUSIÓN

Los estudios demuestran que los pacientes se benefician con la analgesia multimodal después de la intervención quirúrgica, cuando se combi-

nan con opioides los aines, el paracetamol, los anestésicos locales y otros analgésicos no opioides a fin de mejorar el alivio del dolor y volver mínimos los efectos adversos. La analgesia multimodal recurre a diversos fármacos, que se administran por diversas vías, para lograr el efecto deseado con reducción de la incidencia y gravedad de los efectos adversos. En esencia, todos los agentes no opioides descritos se pueden usar de esta manera multimodal para mejorar la analgesia y facilitar la rehabilitación aguda de los pacientes, a la vez que se vuelve mínima la necesidad de opioides.

Kehlet y Dahl han propuesto que se emplee el «estado libre de dolor» para tener la ventaja máxima en los pacientes con un régimen enérgico de movilización postoperatoria y alimentación oral temprana en un proceso de rehabilitación aguda después de la intervención quirúrgica. La analgesia multimodal permite un alivio adecuado del dolor con los movimientos y, por tanto, una movilización temprana, y además por la reducción de los efectos adversos de los opioides se puede reintroducir la alimentación enteral oral con mayor prontitud. En definitiva, la analgesia multimodal facilita la adopción de programas de rehabilitación aguda después de la cirugía. Rehabilitación aguda que debe ser el objetivo actual en cualquier tipo de cirugía con el fin de reducir la morbi-mortalidad postoperatoria y lograr una mejor recuperación funcional del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. KEHLET H. Postoperative pain relief – what is the issue? *Br J Anaesth.* 1994; 72: 375-378.
2. KEHLET H. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg.* 1993; 77: 1048-1056.
3. KEHLET H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth.* 1997; 78: 606-617.
4. DAHL V. Non opioid postoperative analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000; 44: 1191-1203.
5. BONICA J J. *The management of pain.* Filadelfia: Lea&Febiger, 1990; pp 1-2.
6. KEHLET H. Balanced analgesia: what is it and what are its advantages in postoperative pain?. *Drugs.* 1999 nov; 58 (5): 793-797
7. CERVERO F. Fisiología del dolor. En L Aliaga, J E Baños, C Barutell, J Molet, A. Rodríguez de la Serna (eds), *Tratamiento del dolor: teoría y práctica.* Barcelona: Edit MCR SA, 1995; pp 10-25.

8. FLOREZ J, REIG R. *Terapéutica farmacológica del dolor*. Pamplona: EUNSA, 1993; pp 121-168.
9. LÓPEZ GARCÍA A. Tratamiento del dolor agudo postoperatorio. *Cursos de Magalia*, nov 2000.
10. MICHALOLIAKOU C. Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*. 1996; 82: 44-51.
11. ROSAEG O. Effect of preemitive multimodal analgesia for arthroscopic knee ligament repair. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2001 March-April; 26 (2): 125-130.
12. YOUNG J M, YEE J P. Ketorolac. En: A J Lewis, D E Furst (eds), *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Mechanisms and clinical uses*. New Cork: Marcel Dekker, 1994; pp 247-266.
13. BOADA J N, FLÓREZ J, MICÓ J A, HONORATO J, GÁLVEZ R, TORRES L M. *Paracetamol intravenoso. Una formulación innovadora*. Madrid: Ergón, 2003.
14. EISENACH J C. Three novel spinal analgesic: clonidine, neostigmine, amitriptyline. *Reg Anesth*. 1996; 21: 81-83.
15. OLLÉ FORTUNA G, OPISSO JULIA L, OFERIL RIERA F, SÁNCHEZ PALLARÉS M, CALATAYUD MONTESA R, CABRÉ ROCA I. Ketorolaco frente a tramadol: estudio comparativo de la eficacia analgésica en el dolor postoperatorio de histerectomías. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2000; 47: 162-167.
16. REINOSO-BARBERO F. El dolor en los niños ¿el gran desconocido o el gran olvidado? *Rev Soc Esp Dolor*. 2000; 7: 277-278.
17. DALENS B J, MAZOIT J X. Adverse effects of regional anaesthesia in children. *Drug Saf*. 1998; 19: 251-268.
18. REINOSO-BARBERO F. Bloqueos locorreregionales en pediatría (I). Bloqueos nerviosos periféricos. En: L M Torres (ed), *Tratado de Anestesia y Reanimación*. Madrid: Arán Ediciones SA, 2001; pp 1305-1324.
19. Gunter JB, Gregg T, Varughese AM. Levobupivacaine for ilioinguinal/iliohypogastric nerve block in children. *Anesth Analg* 1999;89:647-649
20. KORPELA R, KORVENOJA P, MERETOJA O A. Morphine-sparing effect of acetaminophen in pediatric day-case surgery. *Anesthesiology*. 1999; 91: 442-447.
21. MAUNUKSELA E L, RYHANEN P, JANHUNEN L. Efficacy of rectal ibuprofen in controlling postoperative pain in children. *Can J Anaesth*. 1992; 39: 226-230.
22. MENIGAUX C, GUIGNARD B, FLETCHER D, SESSLER D I, DUPONT X, CHAUVIN M. Intraoperative small-dose ketamine enhances analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Anesth Analg*. 2001; 93: 606-612.
23. GOYAGI T, TANAKA M, NISHIKAWA T. Oral clonidine premedication enhances postoperative analgesia by epidural morphine. *Anesth Analg*. 1999; 89: 1487-1491.
24. CONSTANT I, GALL O, GOUYET L, CHAUVIN M, MURAL I. Addition of clonidine or fentanyl to local anaesthetics prolongs duration of surgical analgesia after a single caudal block in children. *Br J Anaesth*. 1998; 80: 294-298.
25. OZCENGIZ D, GUNDUZ M, OZBEK H, ISIK G. Comparison of caudal morphine and tramadol for postoperative pain control in children undergoing inguinal herniorrhaphy. *Paediatr Anaesth*. 2001; 11: 459-464
26. NAGUIB M, SHARIF A M Y, SERAJ M, EL GAMMAL M, DAWLATLY A A. Ketamine for caudal analgesia in children: comparison with caudal bupivacaine. *Br J Anaesth*. 1991; 67: 559-564.
27. REINOSO-BARBERO F, et al. Analgesia multimodal en quemados infantiles. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2001; 48: S1-203.
28. REINOSO-BARBERO F, SAAVEDRA B, HERVILLA S, DE VICENTE J, TABARÉS B, GÓMEZ-CRIADO M S. Lidocaine With Fentanyl, Compared To Morphine, Marginally Improves Postoperative Epidural Analgesia In Children. *Can J Anesth*. 2002.
29. GIAUFRE E, DALENS B, GOMBERT A. Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: A one year prospective survey of the French_Language Society of Pediatric Anesthesiologists. *Anesth Analg*. 1996; 83: 904-912.
30. AURORY Y, NARCHI P, MESSIAH A, et al. Serious complications related to regional anesthesia: Results of a prospective survey in France. *Anesthesiology*. 1997; 87: 479-486.