

Alternativas de analgesia: interacciones entre fármacos y receptores

Analgesic alternatives: interactions between drugs and receptors

Víctor M. Whizar-Lugo¹, Maribel Granados², Ramón De Lille Fuentes³,
Cristina Gómez-Gutiérrez⁴, Adriana D. Zepeda-Mendoza⁵

RESUMEN

No obstante los adelantos en el conocimiento y tratamiento del dolor agudo y del dolor crónico, esta entidad continúa siendo un azote para la humanidad. Se ha considerado que más de 1'500,000'000,000 de seres humanos sufren de dolor crónico moderado a severo, lo que significa un elevado costo económico y de salud, aun en los países más desarrollados. Por siglos la humanidad ha utilizado remedios para aliviar este sufrimiento y aunque el uso de opioides y de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos transformó el manejo racional del dolor, sus efectos secundarios son una restricción que limita su uso y eficacia terapéutica. El conocimiento de novedosos nociceptores y de sus ligandos revolucionó el conocimiento del dolor, facilitando tanto su prevención como su tratamiento. El uso de fármacos con acción analgésica en diversos receptores específicos de las múltiples y complejas vías dolorosas se fundamenta en el conocimiento de los mecanismos de interacción molecular involucrados en diversos nociceptores como por ejemplo los canales de sodio y potasio, los receptores purinérgicos, los receptores NMDA, los receptores cannabinoides, entre otros muchos. El redescubrimiento de las características analgésicas de antiguos fármacos y el desarrollo de nuevas moléculas con efectos antinociceptivos específicos ha revolucionado el manejo del dolor, creando el concepto de analgesia dirigida al órgano blanco (at-site pain targets). En esta breve revisión se discuten algunos de los mecanismos de acción analgésica de antiguos y de nuevos medicamentos que podemos utilizar en las personas con dolor agudo postoperatorio, con dolor crónico no oncológico y en dolor secundario al cáncer.

DeCS: Dolor; analgesia; analgésicos; adyuvantes; receptores de membrana.

ABSTRACT

Despite major advances in the understanding and treatment of acute and chronic pain, this entity continues to be a plague to mankind. It was considered that more than 1'500,000'000,000 human beings suffer from moderate to severe chronic pain, which means a high health and economic costs, even in the most developed countries. For centuries mankind has used remedies to relieve pain suffering and although the use of opioids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs revolutionized the management of pain, their side effects are a restriction limiting its use and therapeutic efficacy. The knowledge of novel nociceptors and their ligands revolutionized our understanding of pain, facilitating its prevention and treatment. The proper use of analgesic and co-adjutant drugs with selective actions on specific receptors of the multiple and complex pain pathways is based on the understanding of the pain mechanisms involved in molecular interaction on nociceptor receptors such as sodium and potassium membrane channels, purinergic, NMDA, and cannabinoid receptors, among many others. The rediscovery of the ancient analgesic properties of drugs and development of new molecules with specific antinociceptive effects has revolutionized pain management, creating the concept of analgesia addressed to the target organ (at-site pain targets). In this brief review we discuss some of the mechanisms of analgesic action of old and new drugs that can be used in people with acute postoperative pain, chronic noncancer pain and pain secondary to cancer.

MeSH: Pain; analgesia; analgesics; adjuvants; membrane receptors.

¹ Anestesiología y Medicina del Dolor. Investigador Asociado C de los Institutos Nacionales de Salud. Hospital General de Tijuana, ISESALUD. Tijuana B.C. – México.

² Anestesiología y Medicina del Dolor. Hospital Santo Tomás. Ciudad de Panamá – Panamá.

³ Anestesiología y Medicina del Dolor. Presidente del Consejo Mexicano de Algología, A.C. Cuautla, Morelos – México.

⁴ Residente de Medicina Interna, Hospital General de Tijuana, ISESALUD. Tijuana B.C. – México.

⁵ Residente de Urgencias Médicas, Hospital General de Tijuana, ISESALUD. Tijuana B.C. – México.

Correspondencia: Víctor Whizar-Lugo. E-mail: vwhizar@anestesia-dolor.org

Recibido el 24 de enero del 2013. Aceptado para publicación el 25 de abril del 2013. Revisión por pares.

INTRODUCCIÓN

La comprensión del dolor agudo y del dolor crónico ha sido motivo de miles de investigaciones que han dejado establecido cuales son las diferencias entre uno y otro, y con ello los diferentes abordajes de diagnóstico y tratamiento del dolor humano. El manejo de estas dos entidades tan diferentes, que en un momento de su evolución tienen un breve espacio común en que la primera puede dar lugar al desarrollo de la segunda, y transformarse hasta llegar a ser dolor crónico intratable, tiene múltiples formas de abordaje terapéutico que requiere de varios tratados de algología para agotar el tema. También se sabe que los diversos receptores celulares que participan en la nocicepción aguda y crónica deben de ser modulados en forma múltiple para mejorar la analgesia y disminuir los efectos secundarios de las dosis normales o elevadas de los analgésicos y fármacos coadyuvantes.

En este artículo se revisan algunos conceptos de interés clínico sobre los receptores y los fármacos más novedosos o interesantes y que tienen utilidad práctica en el manejo preventivo y curativo del dolor agudo post operatorio y de algunas entidades de dolor crónico.

DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO

El dolor agudo postoperatorio es el efecto más temido por las personas que serán intervenidas quirúrgicamente. Aún en la segunda década del siglo XXI, el dolor postoperatorio inmediato sigue siendo un problema de salud que puede resultar en graves efectos deletéreos como son el desarrollo de complicaciones agudas características del dolor postquirúrgico como la hipertensión arterial, arritmias, isquemia miocárdica, infarto agudo de miocardio, atelectasias, hipoxemia, neumonía, alteraciones del sueño, alteraciones en la cicatrización de las heridas, o el desarrollo de dolor crónico que suele ser de difícil manejo y en ocasiones terminar en dolor crónico persistente. Por otra parte, el uso de opioides que son la piedra angular en el manejo del dolor postoperatorio, no está exento de efectos deletéreos como emesis, depresión respiratoria, alteraciones cardiovasculares, inmunomodulación, inclusive pueden inducir una condición no frecuente conocida como hiperalgesia inducida por opioides, que puede persistir por tiempo variable.

Los avances actuales en el conocimiento neurofisiológico y el abordaje farmacológico del dolor agudo postoperatorio permiten establecer abordajes terapéuticos más racionales que no solo evitan o disminuyen este dolor, sino que pueden evadir las complicaciones inmediatas, mediatas o residuales. Por otra parte, el dolor agudo postoperatorio es una de las pocas razones que pueden prolongar la estancia hospitalaria de los pacientes, lo cual incrementa los costos de la atención médica e interfiere con los planes originales de recuperación domiciliaria de los pacientes y/o familiares, así como del retorno a las actividades normales de la vida diaria.¹⁻³

No obstante los fármacos y técnicas de administración disponibles, una cifra variable que puede ser hasta del 80% de los pacientes postoperados se quejan de dolor agudo intenso

después de la cirugía. La base para un abordaje racional de este problema tiene dos componentes: el conocimiento de la patofisiología del dolor secundario a la cirugía y el establecimiento de un esquema analgésico racional donde las combinaciones apropiadas de opioides con analgésicos no opioides y fármacos adyuvantes están consideradas como el plan de analgesia postoperatoria óptima, pudiéndose complementar con técnicas de analgesia regional.

DOLOR CRÓNICO

Para comprender el sufrimiento de las personas con dolor crónico se debe de abordar a este tipo de flagelo como una enfermedad y no solo como “el síntoma o los síndromes” que aprendimos en la escuela de medicina. Entre los algólogos y algunos especialistas en otras áreas de la medicina, se reconoce el impacto que sobre el dolor generan los aspectos psicológicos, ambientales, familiares, sociales, etc., que hacen que este sufrimiento se comprenda como una enfermedad *per se*. El concepto de dolor crónico como enfermedad es el origen de las clínicas del dolor, y es la base para el estudio y manejo de las personas que lo sufren. Es importante mencionar que esta idea no se ajusta al dolor agudo, el cual debe ser siempre manejado como un síntoma, como una complicada señal de alarma que nos está diciendo que algo no está funcionando correctamente. En contraste con esta alarma útil, el dolor crónico carece de beneficio biológico y no debe de ser considerado como una señal de alerta, sino como una entidad nosológica que requiere de un abordaje diagnóstico y terapéutico múltiple e interdisciplinario.⁴⁻⁶ El dolor crónico y el dolor por cáncer tienen muchas variables que en ocasiones los hacen de manejo difícil, situación que plantea la necesidad de revisar el diagnóstico inicial y desde luego, de utilizar esquemas analgésicos polimodales que estén fundamentados en las evidencias disponibles. La combinación de opioides con analgésicos no opioides y fármacos coadyuvantes son los componentes fundamentales de un manejo analgésico racional. En ocasiones la combinación de opioides (opioides + opioide) o la rotación de estos agonistas de los receptores μ se hace necesario para optimizar la analgesia y/o reducir sus efectos deletéreos. El uso de antidepresivos, de esteroides, gabapeptinoides, cannabinoides, ketamina, magnesio, anestésicos locales, betabloqueadores, α_2 agonistas o toxina botulínica, son solo algunos de los fármacos en continuo estudio para el tratamiento complementario de las personas que sufren dolor crónico.^{7,8}

ANALGESIA PREVENTIVA (PREEMPTIVE ANALGESIA, PREVENTIVE ANALGESIA)

La analgesia preventiva (administración de una técnica o fármaco analgésico con el objetivo de atenuar el dolor postoperatorio, la hiperalgesia y alodinia) es una modalidad terapéutica que tiene un papel fundamental en la prevención y manejo del dolor agudo postoperatorio y en la prevención de algunas entidades de dolor crónico. El término fue acuñado por George Crile en 1913 y revisado por él mismo en 1927.^{9,10} Al inicio se fundamentó en sus observaciones clínicas donde la administración preincisional de fármacos moduladores del dolor modificaba satisfactoriamente la

evolución de los enfermos. Crile notó que la administración de opioides, óxido nitroso-oxígeno, y anestesia local eran factores vitales en el cuidado de sus pacientes para minimizar las complicaciones postoperatorias. La definición clásica de analgesia preventiva (del inglés *preventive analgesia*) requiere de dos grupos de pacientes que reciben manejo idéntico antes y después de la incisión quirúrgica, siendo la única diferencia entre estos dos grupos el momento de la administración del medicamento en relación a la cirugía.¹¹ Un siglo después de la idea original de Crile, los estudios no han definido con exactitud el papel que desempeña la analgesia preventiva, pero se supone que la administración temprana de analgésicos y coadyuvantes modifica la intensidad del dolor postoperatorio, además de disminuir su evolución a dolor crónico. También se ha encontrado que disminuye el consumo de opioides y minimiza sus complicaciones.¹²

RECEPTORES Y FÁRMACOS

La administración diaria de analgésicos y coadyuvantes es parte de los esquemas del tratamiento del dolor postoperatorio y del dolor crónico. Con frecuencia inadmisiblemente se prescriben diversas drogas sin el conocimiento profundo de sus mecanismos de analgesia. La complejidad de las vías del dolor en el sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP), la interacción de los analgésicos y otros fármacos en los diversos receptores y canales celulares mediante efectos inhibitorios o agonistas ha sido estudiada por años y los avances no son de fácil comprensión, y con frecuencia los conocimientos fundamentados y las hipótesis cambian con los novedosos descubrimientos. Un ejemplo claro es el antiguo conocimiento de que el ATP se consideraba como una molécula intracelular que representaba la formación de energía para diversos procesos intracelulares. Posteriormente se descubrió su presencia extracelular y su importancia en la inducción del dolor, pero no fue hasta el descubrimiento y clonación de los receptores purinérgicos que se determinó su papel real en la génesis de dolor.

El listado de receptores celulares que participan en el dolor y la analgesia es enorme. En esta revisión bibliográfica abordamos los que tienen mayor aplicación clínica por la disponibilidad de drogas y de estudios básicos y clínicos que se consideraron útiles en la práctica clínica. La Figura 1 muestra algunos de estos receptores y canales.

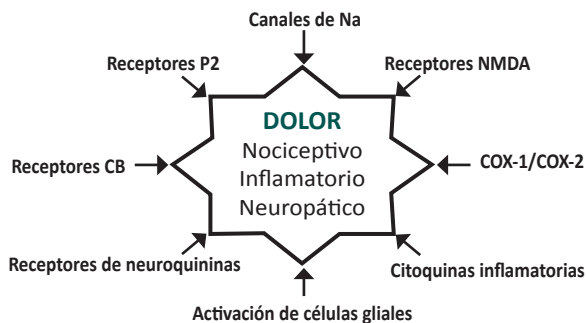


Figura 1. Sitios de interacción de fármacos en el tratamiento del dolor. *J Pain Res* 2011;4:279-86.

OPIOIDES

Los opioides se consideran los fármacos elementales en el manejo del dolor agudo postoperatorio moderado a severo y debieran siempre conformar parte del tratamiento de los pacientes postoperados. De igual forma, son los analgésicos elementales en el tratamiento de la mayoría de las entidades con dolor crónico oncológico y no oncológico. Aunque estas drogas no son una alternativa novedosa, se revisa el uso de dos opioides con acción mixta¹³ que son de interés y se hacen consideraciones sobre la hiperalgesia inducida por opioides, entidad que ha ido cobrando importancia y podría ser una limitante de la analgesia opioide, en especial en las personas con dolor crónico no oncológico. Otra de las posibles limitantes en este grupo de enfermos con dolor crónico son los aspectos legales y el abuso de opioides de prescripción. El desarrollo de tolerancia y adicción son efectos secundarios bien conocidos que han pasado a segundo término y son de manejo relativamente sencillo una vez que se ha establecido su diagnóstico. Los opioides agonistas puros son fundamentales en la analgesia, son económicos, no tienen un efecto techo y cada vez tienen mayor disponibilidad mundial. Sus efectos tera-péuticos y secundarios son bien conocidos. La emesis, la constipación, la tolerancia, el temor a la depresión respiratoria y a la adicción son algunas de las limitaciones que argumentan en contra de su uso los colegas que desconocen sus enormes beneficios.

Tramadol

Es una droga con actividad opioide débil sobre el receptor opioide μ , con acción adicional sobre la inhibición de la recaptura de noradrenalina y serotonina, tiene potencial de adicción casi nulo. Se le usa en dolor agudo y en dolor crónico de intensidad leve a moderada. El tramadol 600 mg + dexketoprofeno 100 mg versus tramadol es una combinación útil,¹⁴ mientras que la asociación de tramadol 37.5 mg/acetaminofen 325 mg fue superior al uso de dextropropoxifeno 65 mg/acetaminofen 650 mg en proporcionar eficacia analgésica al realizar las punciones para accesos venosos.¹⁵ En pacientes con neuralgia postherpética (NPH)¹⁶ la administración de 50 a 200 mg/día de tramadol se asoció a disminución del dolor y mejor calidad de sueño. En nuestra experiencia no publicada administramos tramadol en gotas a pacientes geriátricos con NPH; iniciamos con 12.5 mg en cuatro dosis/día, con incrementos diarios de 10 mg, hasta alcanzar analgesia adecuada versus efectos secundarios no tolerables. El motivo de dosis *in crescendo* es disminuir los efectos deletéreos y encontrar la dosis óptima analgésica la cual varía desde 50 a 150 mg/día. Por otra parte, se ha demostrado que tramadol es efectivo en el manejo de la eyaculación prematura.¹⁷ Además de la sedación y emesis propias de los opioides, al tramadol se le ha relacionado con el síndrome serotoninérgico^{18,19} el cual se desarrolla por una excesiva activación de los receptores de serotonina en el SNC, en las plaquetas y el endotelio vascular y se manifiesta por la triada de alteraciones del estado de alerta, disfunción autonómica y excitabilidad neuromuscular.²⁰

Tapentadol ([(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol hidrocloruro])

Se trata de un interesante analgésico con acción dual en el SNC: es agonista de los receptores μ y tiene acción inhibitoria sobre

la recapturación de norepinefrina.²¹ La actividad agonista del tapentadol es varias veces más intensa que la de tramadol. Tapentadol existe para liberación rápida en tabletas de 50, 75 y 100 mg y en tabletas de liberación lenta, esta última con efecto analgésico durante 12 horas. En Estados Unidos de Norteamérica la *Food and Drug Administration* lo aprobó en 2008 para el tratamiento del dolor agudo moderado-severo. Originalmente fue desarrollado para disminuir la intolerancia usual asociada al uso de los opioides disponibles en el mercado. Los estudios en dolor agudo dental y buniectomías demostraron su margen de utilidad analgésica postoperatoria. Existen algunas publicaciones en dolor crónico utilizando la presentación de liberación lenta; ha sido valorado en dolor lumbar, neuropatía diabética, y en osteoartritis con resultados alentadores. Los efectos adversos más reportados incluyen al sistema gastrointestinal (2 al 66%) y nervioso central (4 al 65%), aunque los primeros son menos frecuentes cuando se le comparó con oxiconona.²² Tramadol se recomienda cuando no se necesita una potencia analgésica fuerte, mientras que tapentadol se utiliza en dolor moderado-severo. Esta droga está en el grupo 2 y es controlado por las autoridades de salud. Tiene una mejor tolerabilidad gastrointestinal al compararse con los opioides agonistas potentes.

La tabla 1 muestra los opioides de uso frecuente, vías de uso, dosis y vía de administración.

administración, asociaciones con otros analgésicos no opioides y sus presentaciones.

HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES

En casos inauditos, el uso racional de los opioides puede incrementar la intensidad del dolor post quirúrgico o el dolor crónico, forzando el cambio del plan inicial de manejo. Esta situación extraña que aparentemente se ha hecho más prevalente con el uso crónico de opioides, se conoce como hiperalgnesia inducida por opioides²³⁻²⁵ y se describe como un estado de sensibilización nociceptiva causada por la exposición a estos fármacos. El mecanismo molecular preciso no se conoce y se argumentan cambios neuroplásticos en el SNC y SNP que favorecen la sensibilización de las vías nociceptivas. Los mecanismos posibles podrían involucrar el sistema glutaminérgico, las dinorfinas espinales, la facilitación descendente desde la médula ventromedial, y mecanismos genéticos.

Otra hipótesis es la activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) que parecen tener un papel fundamental,²⁶⁻²⁸ involucro que ha motivado el uso de diversos agonistas farmacológicos de este receptor. En el desarrollo de la hiperalgnesia secundaria a opioides se han relacionado factores como el tipo de opioide, frecuencia de uso, duración

Tabla 1	
OPIOIDES DE USO FRECUENTE	
Opioide	Presentaciones
Morfina	- Tabletas 10, 15 y 30 mg - Inyectable 50 mg/2 ml, 200 mg/20 ml, 2.5 mg/2.5 ml y 10 mg/10 ml
Metadona	- Tabletas 5 y 10 mg - Tabletas dispersables 40 mg
Oxiconona	- Tabletas 5 mg (con paracetamol 325 mg) - Tabletas liberación prolongada 10, 20 y 30 mg
Hidromorfona	- Tabletas 2 y 4 mg - Tabletas liberación prolongada 8 y 16 mg
Codeína	- Tabletas 50 mg (con paracetamol 50 mg) - Tabletas 50 mg (con diclofenaco 50 mg)
Dextropropoxifeno	- Cápsulas 65 mg - Cápsulas 65 mg (con paracetamol 500 mg)
Buprenorfina	- Tabletas sublinguales 0.2 mg - Inyectable 0.3 mg - Transdérmica 20 y 30 mg (52.5 µg/h)
Tramadol	- Cápsulas 25 y 50 mg - Liberación lenta 50, 100, 150 y 200 mg - 50 mg (con ketorolaco 30 mg) - 37.5 mg (con paracetamol 325 mg) - 50 mg (con gabapentina 300 mg) - Inyectable 50 y 100 mg - Gotas 100 mg/ml
Nalbufina	- Inyectable 10 mg/ml
Fentanilo	- Inyectable 0.5 mg/ml - Transdérmico 25, 50, 75 y 100 µg/h
Sufentanilo	- Inyectable 25 µg/ml

En el periodo postoperatorio se han descrito tres tipos de hiperalgesia: la hiperalgesia primaria que desaparece al sanar la herida operatoria, la hiperalgesia central secundaria que puede producir dolor crónico, y la hiperalgesia inducida por opioides.²⁹ La prevención y manejo de la hiperalgesia inducida por opioides involucra el uso de fármacos que interactúan con los receptores NMDA (magnesio, ketamina), si bien ha sido difícil establecer su efectividad y la mejor dosificación. También se mencionan la detoxificación, la reducción de opioides y la rotación de estas drogas. La buprenorfina sublingual es particularmente útil y se ha demostrado que la administración de óxido nítrico al 70% durante la anestesia con propofol ajustado a índice bispectral de 40-50 más remifentanilo 0.30 µg/kg/min reduce de manera significativa la hiperalgesia postoperatoria inducida por el opioide.³⁰

FÁRMACOS COADYUVANTES

No obstante que los opioides se consideran la piedra angular en el manejo del dolor, se sabe que su uso puede ser deletéreo ya que tienen efectos secundarios inmediatos y a largo plazo como ya se ha descrito en párrafos previos. Estos efectos precisan el uso combinado de opioides con fármacos coadyuvantes, conformando un abordaje multimodal con diferentes órganos blancos en las vías del dolor, en especial cuando se usan técnicas de analgesia preventiva lo cual reduce aún más los efectos secundarios de los opioides, optimiza el resultado analgésico, y puede disminuir la incidencia de dolor crónico postoperatorio.³¹

Los medicamentos adyuvantes o coadyuvantes son aquellos que se utilizan con dos propósitos: como complementarios del esquema de analgesia y disminuir las dosis y efectos

secundarios de los analgésicos de base, en especial de los opioides. Este grupo de fármacos es muy heterogéneo y tiene diversos mecanismos de acción. En la tabla 2 se incluyen algunos de los fármacos coadyuvantes de uso clínico actual.

Gabapeptinoides

Los antiepilépticos conforman un interesante grupo de medicamentos en el manejo del dolor neuropático y existen evidencias suficientes que garantizan su uso en analgesia preventiva postoperatoria, muy en especial en las cirugías con alto índice de dolor neuropático postoperatorio como son amputaciones, toracotomías, cirugía de mama, cesáreas, y plastías inguinales. Los antiepilépticos más estudiados son gabapentina y pregabalina, los que deberían ser incluidos en los esquemas de analgesia preventiva con mayor frecuencia. Gabapentina fue aprobada como antiespasmódico por su similitud con el baclofen, posteriormente como anticonvulsivante y luego como analgésico. Pregabalina se considera como sucesor de gabapentina por su perfil terapéutico.

Aunque ambas drogas son estructuralmente similares al neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), estos fármacos no interactúan en este receptor y su efecto terapéutico no se revierte con los antagonistas GABA.³² Se acepta que ambas drogas interactúan con las subunidades de los canales de calcio $\alpha_2\delta$ en sus isoformas 1 y 2. El resultado de esta interacción es la reducción de la liberación de neurotransmisores con un efecto de disminución de la hiperexcitabilidad neuronal. Todo esto ocurre de forma presináptica induciendo la baja del influjo de calcio, disminución de glutamato, de sustancia P y de norepinefrina en la sinapsis.

Tabla 2

RECEPTORES Y DROGAS COADYUVANTES MÁS USUALES			
Receptor	Fármaco	Dolor crónico	Dolor postoperatorio
Canales de calcio	Gabapeptinoides - gabapentina - pregabalina	Neuropático	Analgesia preventiva
CB ₁ y CB ₂	Cannabis cruda THC Nabilona	Dolor por cáncer Neuropático Fibromialgia	Sin utilidad demostrada
NMDA	Ketamina	Neuropático y oncológico	Analgesia preventiva
	Magnesio	No es útil	Analgesia preventiva
	Dextrometorfano	No es útil	Analgesia preventiva

CB₁: cannabinoide 1, CB₂: cannabinoide 2, THC: tetrahidrocannabinol, NMDA: N-metil-D-aspartato

El meta análisis de Engelman y Cateley³³ incluyó 17 estudios con pregabalina donde se analizan sus efectos en el dolor postoperatorio de reposo y en movimiento, así como el consumo de analgésicos. Las dosis diarias de pregabalina fueron de 50 hasta 750 mg y la duración desde una dosis simple hasta dos semanas. Hubo reducción del consumo de analgésicos con dosis de 300 a 600 mg/día, con más riesgo de mareos, cefalea leve y alteraciones visuales y menor emesis postoperatoria. La dosis efectiva más baja fue de 225 a 300 mg/día.

Una revisión sistemática que incluyó 1,640 pacientes con gabapentina y 707 casos con pregabalina³⁴ administradas para el alivio del dolor postoperatorio, concluyó que ambos gabapentinoides redujeron el dolor y el consumo de opioides después de cirugía al compararse con placebo, pero la comparación con otros analgésicos no alcanzaron suficientes evidencias. Estos investigadores no hallaron efectos en la prevención de náusea y vómito postoperatorio.

La administración de 150 mg de pregabalina cada 8 horas iniciada un día antes de la cirugía y mantenida por cinco días postoperatorios en pacientes sometidas a histerectomía o miomectomía, lograron la disminución del consumo de morfina durante las primeras 48 horas ($p=0.0001$), pero no hubo diferencias con el grupo placebo en el consumo de codeína-paracetamol ni en la intensidad del dolor de reposo o durante el dolor inducido por la tos. Tampoco hubo diferencias en la frecuencia de sedación y ansiedad. Los casos en el grupo placebo tuvieron menor frecuencia de mareos, ataxia, visión borrosa y diplopía. Tampoco hubo diferencias en dolor crónico evaluado a los tres meses postoperatorios.³⁵

La administración preoperatoria de pregabalina 300 mg + paracetamol 1000 mg o pregabalina 300 mg + paracetamol 1000 mg + dexametasona 8 mg a pacientes histerectomizadas bajo anestesia general no redujo el consumo de morfina ni el dolor al compararse con el paracetamol solo.³⁶ En contraste con esta investigación, el estudio de Ittichaikulthol et al.³⁷ realizado también en en fermas histerectomizadas bajo anestesia general a las que se les dieron 300 mg de pregabalina una hora antes de iniciar la anestesia, encontró que la intensidad del dolor postoperatorio fue significativamente menor que en el grupo control durante las primeras 24 horas postoperatorias, al igual que el menor consumo de morfina en este periodo de tiempo (7.11 ± 5.57 versus 21.18 ± 7.12 , $p < 0.01$). Estos autores no encontraron diferencias en la frecuencia de emesis o mareo.

Receptores NMDA y fármacos antagonistas

Los receptores NMDA son muy abundantes en el SNC y están involucrados en numerosas funciones como son la memoria, el aprendizaje, en el dolor, en la epilepsia, en la muerte neuronal, entre otros. El glutamato, neurotransmisor que interactúa en el receptor NMDA, es uno de los neurotransmisores más abundantes del SNC, el cual actúa en más del 50% de las sinapsis neuronales. Existen varios receptores para este neurotransmisor: algunos son canales

iónicos regulados (receptores ionotrópicos) y otros son receptores metabotrópicos que pueden actuar de forma indirecta sobre los canales iónicos antes mencionados. Los receptores ionotrópicos del glutamato se nombran de acuerdo a la molécula agonista que los activa: los receptores NMDA, por el N-metil-D-aspartato, los receptores AMPA, por α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato y los receptores kainato, por el ácido kaínico.

El receptor NMDA tiene algunas características propias que lo distinguen de los receptores ionotrópicos. Un aspecto importante es que el canal formado por el receptor permite el paso de los iones Ca^{2+} , además del Na^+ y K^+ , lo que resulta en un aumento del Ca^{2+} en el citoplasma de la neurona post sináptica cada vez que el receptor se activa. Este receptor NMDA es una compleja proteína que está conformado por varias subunidades denominadas NMDAR1 y NMDAR2A-2D, tiene alta conductancia al Ca^{2+} y para que se abra requiere no solo de glutamato, sino que además es necesaria la glicina. El ión Mg^{2+} bloquea a este receptor cuando el potencial de membrana está próximo al valor de reposo.^{38,39}

Existen diversos fármacos de uso clínico que antagonizan al receptor NMDA y que se utilizan como drogas coadyuvantes de los analgésicos, en especial en las técnicas de analgesia preventiva. El meta análisis de McCartney, Sinha y Katz⁴⁰ evaluó el resultado sobre el dolor postoperatorio y el consumo de analgésicos más allá de su duración de acción (analgesia preventiva) que se encontró en 40 estudios clínicos aleatorizados y hallaron evidencias que avalan el uso de dextrometorfan, ketamina y sulfato de magnesio, siendo las dos primeras drogas las más efectivas.

Ketamina

La ketamina (compuesto CI-581) es un derivado de la fenciclidina, formulado como mezcla racémica donde los dos estereoisómeros tienen diferente potencia anestésica-analgésica, pero cinética similar. Es una droga fantástica que fue introducida en anestesia por Corssen en 1966.^{41,42} Posee efectos anestésicos, sedantes, amnésicos, neuroprotectivos, analgésicos y recreacionales. Este fármaco ha sido redescubierto en forma reciente cuando se conocieron sus interacciones con el receptor NMDA y ahora se utiliza por diversas vías (EV, IM, oral, bucal, rectal, neuroaxial, nasal), no solo en anestesia, sino en dolor agudo, en dolor crónico oncológico y no oncológico.⁴³⁻⁴⁶ Resulta interesante leer los artículos iniciales donde se utilizó ketamina como analgésico peridural tanto en dolor por cáncer como en dolor postoperatorio donde se atribuía su efecto a la inhibición lamino específica en el cuerno dorsal de la médula espinal y a su interacción con los receptores opioides.^{47,48} Por otra parte, su uso en el ámbito no médico se ha propagado entre la población joven por sus efectos recreacionales. El impacto de esta droga sobre los centros cerebrales altera la percepción auditiva, visual y dolorosa que inducen la no respuesta a situaciones de alerta poniendo a los usuarios ilegales en peligro. El uso ilegal agudo y crónico de la ketamina es un reto actual para los urgenciólogos.⁴⁹

La ketamina atenúa la respuesta inflamatoria aguda que se ocasiona con la cirugía. Una revisión sistemática analizó 14 estudios, de los cuales seis cumplieron los requisitos de elegibilidad de este análisis. Se examinó el efecto de la ketamina perioperatoria sobre la inflamación post quirúrgica evaluada por las concentraciones séricas de interleucina 6 (IL-6) en 331 pacientes, encontrando una disminución significativa de este biomarcador de la respuesta inflamatoria. Otro estudio midió las concentraciones séricas de IL-6, IL-8, IL-10 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en pacientes operados de corazón que recibieron ketamina, encontrando concentraciones sanguíneas significativamente menores al ser comparados con los que se trataron con sufentanil. Estos datos demostraron el potencial antiinflamatorio de la ketamina.

Existen numerosos estudios sobre el efecto analgésico de la ketamina administrada antes y durante la cirugía, aunque algunos resultados son controversiales y no hay acuerdo en las dosis óptimas ni en cuál es la mejor vía de administración. La mayoría de las investigaciones mencionan dosis EV preoperatorias de 0.5 mg/kg de peso. El meta análisis de Laskowski et al.⁵⁰ revisó los estudios publicados desde 1966 a 2010 que fueron aleatorizados, doble ciegos y con grupo placebo que usaron ketamina EV en bolo o en goteo para inducir analgesia post quirúrgica. Hallaron 47 estudios útiles encontrando una reducción del consumo total de opioides y un aumento del tiempo para la primera dosis de analgésico postoperatorio ($p < 0.001$). El 78% de los pacientes experimentó menos dolor que los que recibieron placebo. Las alucinaciones y pesadillas fueron más frecuentes en los enfermos que recibieron ketamina. Hubo analgesia adecuada independiente del tipo de opioide administrado, del momento de la inyección y de la dosis de ketamina.

En pacientes adultos operados de fusión vertebral,⁵¹ la administración intravenosa de una dosis inicial de fentanilo 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ con ketamina 0.2 mg/kg, seguida de infusión administrada con bomba elastomérica de fentanilo 0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{kg}$ con ketamina 30 $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{kg}$, se encontró que dosis tan pequeña de ketamina de 0.5-2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ produjo mejor analgesia que el grupo control tratado solo con fentanilo, aunque no se redujo la cantidad de remifentanilo durante la cirugía. Pacreu et al.⁵² estudiaron un grupo de pacientes a los que se les hizo artrodesis lumbar de varios niveles en los que compararon la combinación de metadona-ketamina versus metadona sola, demostrando un efecto sinérgico al disminuir significativamente el consumo postoperatorio de opioides. Otro estudio reciente en pacientes con fusión e instrumentación de la columna lumbar⁵³ comparó la eficacia de la infusión de ketamina más morfina de rescate versus la infusión de morfina, encontrando que ambos regímenes fueron efectivos, siendo la ketamina más efectiva en las primeras 24 horas ($p < 0.001$).

Los estudios en niños han demostrado un efecto similar a las investigaciones realizadas en adultos. La administración rectal de ketamina 2 mg/kg versus acetaminofen 20 mg/kg administrados al final de amigdalectomía a 70 niños mostró que los pacientes que recibieron ketamina tuvieron menos dolor a los 15 y 60 minutos postoperatorios (6.4 ± 0.8 , $7.4 \pm$

1 vs. 7.1 ± 1.2 , 7.8 ± 1.2 ; $p < 0.05$), y 1 y 2 horas después (7.2 ± 0.7 , 7 ± 0.5 vs. 7.9 ± 1.2 , 7.5 ± 1.2 ; $p < 0.05$). No hubo diferencias significativas en las siguientes horas. La presión arterial sistólica fue más elevada en los niños que recibieron ketamina y en este grupo hubo nistagmos en el 14.2%.⁵⁴ Dosis de 0.5 mg/kg de ketamina administrada inmediatamente después de la inducción de anestesia general en niños programados para amigdalectomía demostró analgesia comparable a morfina intramuscular 0.5 mg/kg, pero con menos efectos secundarios.⁵⁵ La inyección periamigdalina de ketamina comparada con tramadol no demostró ser superior con respecto a producir analgesia postoperatoria en 126 infantes de 5 a 12 años de edad. Hubo más efectos secundarios en el grupo que recibió la ketamina como son las alucinaciones y alteraciones conductuales.⁵⁶ La asociación de ketamina 0.5 mg/kg con 0.5 mg/kg de dexametasona intravenosas preoperatorias redujeron significativamente el dolor después de amigdalectomía en infantes.⁵⁷

El procedimiento de Nuss se utiliza para el tratamiento del *pectus excavatum* y produce dolor severo durante la recuperación debido a la expansión torácica. Encontramos dos estudios coreanos donde utilizaron ketamina como coadyuvante para analgesia postoperatoria. La investigación de Min y su grupo en el Hospital Universitario de Ansan Corea,⁵⁸ estudiaron el efecto analgésico de dosis bajas de ketamina EV en 40 infantes sometidos a este procedimiento; el grupo en estudio recibió hidromorfona 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, ketorolaco 0.05 mg/kg/h, ondansetron 0.1 mg/kg/día y ketamina 0.15 mg/kg/h y se comparó con un grupo control que fue tratado con un esquema igual excepto la ketamina. Esta combinación analgésica se administró en el postoperatorio inmediato con una bomba de analgesia controlada por el paciente/familiar (PCA) EV. La analgesia postoperatoria evaluada con la escala CHEOPS modificada fue similar en ambos grupos durante las 48 horas de observación y el volumen-dosis analgésicos infundido con la bomba PCA fue significativamente menor en los infantes tratados con ketamina ($p < 0.05$). El otro estudio fue realizado en Seúl⁵⁹ con 60 niños; 10 min antes del término de la cirugía un grupo recibió fentanilo 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ y el otro grupo se trató con fentanilo 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ más ketamina 0.15 mg/kg/h infundidos con una bomba PCA EV (ritmo de base de 0.5 ml/hr, bolos de 0.5 ml; intervalo de bloqueo de 30 min). La intensidad del dolor, uso de ketorolaco y consumo de fentanilo fueron significativamente menores en los pacientes que usaron ketamina ($p < 0.05$). La incidencia de emesis y dosis total de ondansetron también fueron menores en este grupo ($p < 0.05$), sin que hubiera casos de alucinaciones, ensueños o depresión respiratoria.

En el campo obstétrico, Menkiti et al.⁶⁰ usaron ketamina en 60 parturientas inmediatamente después de la anestesia raquídea con bupivacaína hiperbárica. Estos investigadores inyectaron ketamina 0.15 mg/kg EV versus solución salina en el grupo control. El tiempo para la primera dosis de analgésico post operatorio (pentazocina-diclofenaco) fue significativamente más prolongado en las mujeres que recibieron ketamina (209 ± 14.7 min) que en el grupo placebo (164 ± 14.1 min) ($p < 0.001$). La intensidad del dolor fue significativamente menor en los

primeros 120 min post cesárea en las tratadas con ketamina versus placebo ($p < 0.001$) y también requirieron menos dosis de analgésicos en el primer día post operatorio. La incidencia de efectos colaterales fue insignificante en ambos grupos. Un estudio aleatorizado y doble ciego hecho en cesareadas⁶¹ comparó el consumo de morfina y el efecto analgésico inmediato y a largo plazo (hasta 1 año) que se obtuvo con ketamina EV 0.25, 0.5 o 1 mg/kg antes de la inducción de la anestesia general. No hubo diferencias significativas en el dolor postoperatorio inmediato o tardío, tampoco en el consumo de morfina postoperatoria ni en los efectos secundarios al ser comparadas con un grupo control. La administración parenteral de ketamina levógiara (S-ketamina) a parturientas post cesárea manejadas con anestesia subaracnoidea también demostró analgesia preventiva con mínimos efectos colaterales y podría tener efectos antihiperálgicos.⁶²

La inyección subcutánea o EV de ketamina 0.5 mg/kg 15 minutos antes del inicio de la cirugía a pacientes adultos apendicectomizados bajo anestesia general con isoflurano- N_2O -morfina, produjo analgesia postoperatoria significativa ($p < 0.05$) durante 24 horas comparada con placebo.⁶³

Un meta análisis⁶⁴ diseñado para determinar los efectos de analgesia preventiva de los antagonistas NMDA (ketamina y magnesio) sobre la tolerancia y la hiperálgia postoperatoria inducida por remifentanilo y los requerimientos postquirúrgicos de analgésicos, no encontró datos que apoyen que estos dos antagonistas del receptor NMDA prevengan la hiperálgia y tolerancia inducidas por este opioide. Por el contrario, el estudio de Hang, Shao y Gu⁶⁵ encontró que la DE_{50} y DE_{95} de ketamina EV administrada antes de la incisión quirúrgica para prevenir hiperálgia inducida por remifentanilo en pacientes con colecistectomía laparoscópica es de 0.24 mg/kg y 0.33 mg/kg respectivamente.

La investigación de Islas, Astorga y Laredo⁴⁷ que se hizo en México en 1985, fue propiciada por la información y sugerencia que les hiciera para el uso de ketamina neuroaxial en dolor postoperatorio, fundamentada en la información disponible en ese tiempo^{66,67} y en nuestra experiencia con dolor oncológico y que fue publicada posteriormente.⁴⁶ Estos autores utilizaron 4 mg de ketamina diluidos en 10 ml de solución glucosada 5% inyectados en el período postoperatorio logrando analgesia satisfactoria durante 4.06 ± 1.34 horas (DS 1.5-5.5 h). Posteriormente se publicaron decenas de artículos con dosis diferentes, pero nunca con la idea de analgesia preventiva. Las investigaciones recientes con ketamina peridural están encaminadas al ahorro de opioides, mejoramiento de la analgesia y la prevención del dolor crónico postoperatorio. Un estudio⁶⁸ en adultos con cirugía por debajo de T_{10} con bloqueo peridural con bupivacaína 0.5% adicionada de 50 mg de ketamina, o 100 mg de neostigmina, o salino 0.9% como placebo, mostró que el tiempo para recibir el primer analgésico postoperatorio fue significativamente más prolongado en los que recibieron neostigmina (543.30 ± 133.40 min) y ketamina (292.00 ± 71.93 min) comparado con los pacientes tratados con placebo (212.80 ± 62.49 min). La neostigmina produjo

mejor analgesia que ketamina y los efectos secundarios fueron similares en ambos grupos. La combinación epidural de bupivacaína 0.0625%, morfina 0.05 mg/ml y ketamina 0.2 mg/ml fue superior a la combinación epidural de bupivacaína 0.0625%, morfina 0.05 mg/ml en analgesia controlada por el paciente, reduciendo el consumo de morfina en forma significativa en los primeros dos días postoperatorios 6.81 ± 1.35 y 6.25 ± 1.22 mg vs. 8.38 ± 2.85 y 7.64 ± 1.95 mg ($p < 0.05$). La intensidad del dolor postquirúrgico a las 6, 12, 24 y 48 horas fue significativamente menor en los que recibieron la ketamina ($p < 0.05$).⁶⁹ La administración preincisional peridural de 0.25% de bupivacaína adicionada de 25 mg de S(+)-ketamina produjo analgesia postoperatoria similar a la inyección postoperatoria de la misma mezcla analgésica.⁷⁰

No todos los investigadores son tan entusiastas con el uso de la ketamina como coadyuvante en dolor postoperatorio. Un estudio reciente publicado en *European Journal of Cardiothorac Surgery*⁷¹ con pacientes toracotomizados no logró demostrar que la adición de ketamina EV en la inducción, durante la cirugía y las primeras 48 horas postquirúrgicas se potenciara con la analgesia epidural torácica con ropivacaína, ni tampoco pudieron demostrar mejoría en la función respiratoria, ni la reducción de dolor crónico residual. Yazigi y su grupo⁷² tampoco encontraron ventajas con la administración EV de ketamina; estos investigadores estudiaron la prevención de dolor postoperatorio y el consumo de morfina en 60 casos toracotomizados que recibieron bloqueo intercostal continuo con bupivacaína adicionado de paracetamol y ketoprofeno EV. Un grupo de pacientes recibió ketamina EV preincisional seguida de infusión de ketamina de 0.05 mg/kg/h y el grupo control recibió placebo EV. No hubo diferencias significativas en el dolor postoperatorio ni en el consumo de morfina de rescate. En otra investigación con pacientes toracotomizados⁷³ la infusión EV de S(+)-ketamina durante 60 horas no tuvo ningún efecto sobre la incidencia del síndrome doloroso post toracotomía cuando se le comparó con el placebo, aunque si redujo el dolor en el postoperatorio temprano.

Vosoughin et al.⁷⁴ encontraron que 100 mg de diclofenaco rectal fue superior a 0.15 mg/kg de ketamina EV en el manejo del dolor secundario a laparoscopia ginecológica. Las pacientes que recibieron la ketamina tuvieron más efectos secundarios (emesis, alucinaciones y sialorrea). En pacientes con colecistectomía laparoscópica⁷⁵ la administración pre inducción anestésica de 0.15 mg/kg de ketamina EV no fue superior a la inyección EV de diclofenaco 1 mg/kg. La asociación de ketamina-diclofenaco produjo un mejor efecto de analgesia postoperatoria en este estudio.

Una revisión reciente⁷⁶ concluyó que la administración conjunta de ketamina y morfina no se recomienda para el alivio del dolor postoperatorio y sugiere que el dextrometorfan asociado a dosis bajas de ketamina pudiera tener mejor efecto. Este autor también menciona la necesidad de estudios con infusiones preoperatorias de ketamina seguidas de administración prolongada de memantina para la prevención del dolor postoperatorio persistente.

Ketamina en dolor crónico

La ketamina también ha sido estudiada en diversas entidades de dolor crónico, siendo el dolor neuropático y el dolor nociceptivo los que más atención han recibido. Al parecer las evidencias clínicas son suficientes para seguir investigando esta posibilidad, aunque los efectos secundarios de este fármaco limitan su uso crónico.⁷⁷⁻⁷⁹ Hay estudios en neuralgia postherpética, dolor de miembro fantasma, síndrome de dolor regional complejo y cáncer.⁸⁰ Las evidencias de los pocos estudios en el alivio prolongado del dolor crónico sugieren un efecto modulador posiblemente a través del bloqueo sobre regulado del receptor NMDA.⁸¹

Magnesio

El magnesio (Mg) es el cuarto ión más común en el cuerpo humano, activa unos 300 sistemas enzimáticos, incluyendo enzimas involucradas en el metabolismo energético y en la síntesis de ácidos nucleicos. El ión Mg inhibe la entrada del ión calcio a la célula por la vía de un bloqueo no competitivo del receptor NMDA y ha sido considerado como un bloqueador natural de este receptor.⁸² Se sabe que ambos, Mg y receptor NMDA, están involucrados en la modulación del dolor. Por otra parte, el Mg es un antagonista fisiológico del calcio en varios canales celulares dependientes de voltaje, lo cual podría ser importante en los mecanismos nociceptivos.⁸³ El sulfato de magnesio ($MgSO_4$) se ha utilizado en muy diversos escenarios clínicos y por diversas vías como un fármaco coadyuvante de los analgésicos, en especial con técnicas de analgesia preventiva, aunque sus resultados son controvertidos. En los siguientes párrafos se hace una revisión de varios artículos sobre el uso de $MgSO_4$ administrado por diversas vías; bucal, infiltración local, endovenoso, neuroaxial e intraarticular en el manejo del dolor agudo postoperatorio, así como su papel en la prevención de la hiperalgesia inducida por opioides.

Uso local del magnesio

La administración preoperatoria de Mg en tabletas orales⁸⁴ disueltas en la cavidad oral 30 minutos antes de la intubación orotraqueal en pacientes de cirugía ortopédica redujo la incidencia y severidad del dolor de garganta postanestésico valorado durante las primeras 24 horas postoperatorias. Karaaslan et al.⁸⁵ compararon la inyección de salino 0.9%, levobupivacaína 0.25% versus levobupivacaína 0.25% adicionada de $MgSO_4$ 2 mg/kg de peso en 75 niños sometidos a adenoamigdalectomías y demostraron que los requerimientos de analgésicos postoperatorios se disminuyeron en ambos grupos, siendo más importante con la asociación del anestésico local con Mg ($p < 0.05$).

Magnesio Intraarticular

De manera similar a la morfina, la inyección intraarticular de $MgSO_4$ mejora la analgesia después de cirugía artroscópica de la rodilla. Faruk y Aly⁸⁶ estudiaron 80 pacientes a los que se les realizó menisectomía artroscópica a los que dividieron en 4 grupos: a) bupivacaína 0.25% 20 ml + morfina 2 mg + Mg 150

mg, b) bupivacaína 0.25% 20 ml + morfina 2 mg, c) bupivacaína 0.25% 20 ml + Mg 150 mg, y el grupo d) bupivacaína 0.25% 20 ml. Los que recibieron bupivacaína + morfina y bupivacaína +Mg tuvieron analgesia postoperatoria similar en reposo y en movimiento. Los pacientes del grupo inyectados con las tres drogas mejoraron significativamente la analgesia, se redujo la dosis total de analgésicos y se prolongó el tiempo para recibir su primer analgésico postoperatorio de rescate en comparación con el resto de los grupos estudiados. Un estudio similar⁸⁷ con 120 pacientes con menisectomía artroscópica se dividieron en tres grupos de forma aleatorizada: a) 500 mg de $MgSO_4$ en 20 ml de salino 0.9%, b) 20 ml de salino 0.9%, c) 100 mg de levobupivacaína en 20 ml de salino isotónico, y el grupo d) 8 mg de lornoxicam en 20 ml de salino 0.9%, inyectados en el espacio intraarticular antes de desinflar el torniquete para la isquemia. Todos los pacientes que recibieron las drogas en estudio tuvieron mejor analgesia que los del grupo placebo, alargaron el tiempo para recibir el primer analgésico y disminuyeron el consumo total de analgésicos, siendo más efectiva la inyección de lornoxicam. Estos esquemas de manejo analgésico en artroscopias favorecen el alta temprana debido al adecuado control del dolor, que suele ser la limitante más importante para el alta domiciliaria y la rehabilitación temprana.

Magnesio intravenoso

Los resultados analgésicos y de ahorro de opioides secundarios a la administración EV de $MgSO_4$ son controversiales, aunque la mayoría de ellos mencionan resultados satisfactorios. Kiran et al.⁸⁸ estudiaron la eficacia de dosis única de 50 mg/kg EV administrada 30 minutos antes del inicio de plastia inguinal en 100 pacientes de 15 a 50 años de edad que fueron intervenidos bajo anestesia con isoflurano; 50 pacientes recibieron $MgSO_4$ y 50 se inyectaron con placebo, encontrando que el dolor fue significativamente menor en los que recibieron el $MgSO_4$ que en el grupo control al emerger de la anestesia y a las 2, 4, 6, 12 y 24 horas postoperatorias [1.86 versus 1.96 ($p = 0.138$), 1.22 versus 1.82 ($p = 0.001$), 1.32 versus 1.88 ($p = 0.000$), 2.74 versus 3.84 ($p = 0.000$), 1.36 versus 2.00 ($p = 0.000$) y 0.78 versus 1.30 ($p = 0.000$), respectivamente]. De igual forma, los pacientes del primer grupo utilizaron menos analgésicos de rescate a las 4, 8 y 16 horas postoperatorias [1.9 versus 3.8 ($p < 0.05$), 25.50 versus 52.50 ($p < 0.05$) y 0.000 versus 7.5 ($p < 0.05$)] respectivamente. La sedación fue más frecuente en los casos que recibieron Mg.

En pacientes con patología pulmonar ASA III que fueron toracotomizados bajo anestesia general, Gupta et al.⁸⁹ demostraron que una dosis de $MgSO_4$ de 30 mg/kg seguida de una infusión EV de 10 mg/kg/h de $MgSO_4$ durante 24 horas prolongaron la analgesia torácica epidural inducida con fentanilo-bupivacaína, además de que lograron reducir las dosis del opioide y del anestésico local peridural y con ello se redujo la frecuencia de emesis, prurito y somnolencia. Otro estudio con 68 pacientes con toracotomía⁹⁰ administró un bolo inicial de 30-50 mg/kg $MgSO_4$ seguido de infusión continua de 500 mg/h intraoperatoria y 500 mg/h durante las primeras 24 h del postanestésico. El consumo de fentanilo intraoperatorio

fue menor en los que recibieron el Mg, mientras que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de fentanilo y bupivacaína epidural entre los pacientes tratados con Mg y los del grupo control.

La investigación de Jaoua y su grupo⁹¹ valoró el impacto de la infusión EV de $MgSO_4$ sobre el consumo de morfina y el control de la respuesta neuroendocrina y metabólica en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor bajo anestesia con isoflurano. Los pacientes en estudio recibieron un bolo inicial de 50 mg/kg de $MgSO_4$, seguido de una infusión continua de $MgSO_4$ 10 mg/kg/h durante las primeras 24 horas del postoperatorio. El grupo control se manejó con infusión de solución salina 0.9%. Se midieron la intensidad del dolor, el consumo de morfina y algunos marcadores biológicos de estrés (glicemia, cortisol, hormona adrenocorticotropa, prolactina, e interleucina 6) durante las primeras 24 horas del postquirúrgico. Encontraron que las dosis de morfina consumidas fueron similares (44.49 ± 6.4 versus 45.26 ± 9.1 mg; $p = 0.59$), al igual que la intensidad inicial del dolor (EVA 68 mm ± 15 versus 71 mm ± 14). La EVA ulterior no mostró diferencias significativas entre ambos grupos siendo menor de 40 mm. No obstante la hipermagnesemia en el grupo en estudio, no hubo diferencias en todos los biomarcadores estudiados. Los autores asumieron que en su estudio la adición de Mg a la morfina EV no demostró ser de utilidad ya que no logró disminuir el consumo total del opioide ni modificar la respuesta metabólica al trauma operatorio. Saadawy y su grupo⁹² compararon $MgSO_4$ EV versus lidocaína EV en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general con sevoflurano. Un bolo inicial de 50 mg/kg, seguido de 25 mg/kg/h de $MgSO_4$ versus lidocaína EV en bolo inicial de 2 mg/kg, seguida de una infusión EV de 2 mg/kg/h. Ambas infusiones se mantuvieron durante toda la cirugía. Ambas drogas redujeron los requerimientos de anestésicos ($p < 0.01$), la intensidad del dolor ($p < 0.05$) y el consumo total de morfina ($p < 0.001$) al compararlos con el grupo control, aunque la lidocaína fue más efectiva que el magnesio en cuanto a la reducción del opioide y la analgesia postoperatoria. Otro estudio⁹³ con pacientes ginecológicos anestesiados con remifentanilo-propofol demostró que el $MgSO_4$ EV disminuyó significativamente las dosis de rocuronio utilizadas para la intubación traqueal y durante el mantenimiento de la anestesia, mientras que no tuvo efecto en las dosis totales de remifentanilo-propofol intraoperatorios. La analgesia postquirúrgica, el consumo de analgésicos postoperatorios (morfina-ketorolaco), y la frecuencia de tremor fueron significativamente reducidos en el grupo en estudio ($p < 0.05$).

La investigación más reciente⁹⁴ con infusión EV de $MgSO_4$ realizado en 60 pacientes ASA 1-2, sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia con desflurano-remifentanilo demostró que este ión a 40 mg/kg en 15 min, seguido de un goteo de 10 mg/kg/h durante el periodo operatorio, fue capaz de reducir la cantidad de propofol para la inducción, así como la cantidad de desflurano en el mantenimiento en 18 y 22% respectivamente. La recuperación anestésica, el consumo total de morfina y el dolor postoperatorio fueron menores en el grupo que recibió el $MgSO_4$. No hubo diferencias en los efectos

colaterales pero la incidencia de reintubación fue mayor en los pacientes que recibieron el $MgSO_4$ ($p = 0.03$). Este retraso en la recuperación de la anestesia general no ha sido informado por otros investigadores. Otro estudio con 83 pacientes colecistectomizados por vía laparoscópica⁹⁵ evaluó la eficacia analgésica de $MgSO_4$ 50 mg/kg EV diluido en 100 ml de salino 0.9% administrado en el periodo intraoperatorio y lo comparó con el mismo volumen de salino 0.9% como placebo. El dolor postoperatorio a la 0, 2, 4, 12 y 24 horas fue significativamente menos en el grupo en estudio. La dosis total de tramadol de rescate en las primeras 24 horas fue significativamente menor en los que recibieron Mg (281.34 ± 90.82 y 317.46 ± 129.59 mg respectivamente).

En pacientes con anestesia neuroaxial también se han encontrado resultados alentadores con el $MgSO_4$ EV; un estudio⁹⁶ aleatorizado, prospectivo y doble ciego realizado en 40 pacientes sometidos a reemplazo de cadera bajo anestesia raquídea se trataron con 50 mg de $MgSO_4$ EV administrado en 15 min, seguido de una infusión continua de 15 mg/kg/h de $MgSO_4$ hasta el final de la cirugía y se compararon con un grupo placebo que solo recibió solución salina isotónica. La analgesia postoperatoria se manejó en ambos grupos con PCA conteniendo morfina y ketorolaco. El dolor postoperatorio fue significativamente menor al igual que el consumo de analgésicos a las 4, 24 y 48 horas postoperatorias. La emesis, tremor y las variables hemodinámicas fueron similares en ambos grupos. La conclusión de esta investigación fue que el $MgSO_4$ EV mejora la analgesia postoperatoria en los pacientes manejados con anestesia espinal.

Magnesio neuroaxial

La administración neuroaxial de $MgSO_4$ se ha estudiado por diversos grupos que han demostrado que la inyección de este ión a través de esta ruta (espinal y epidural) es segura en animales y en humanos y disminuye el consumo de opioides y sus efectos secundarios.⁹⁷ La adición de 50 mg de $MgSO_4$ a 25 μ g de fentanilo + 300 μ g de morfina subaracnoidea a pacientes toracotomizados bajo anestesia general redujo significativamente los requerimientos de morfina en el periodo postoperatorio hasta por 36 horas.⁹⁸ El estudio de Ghatak et al.⁹⁹ incluyó 90 pacientes ASA 1 y 2 sometidos a cirugía del abdomen inferior o de las extremidades inferiores a los cuales se les administró un bloqueo peridural con 19 ml de bupivacaína 0.5%; un grupo recibió 50 mg de $MgSO_4$ peridural, otro grupo se inyectó con 150 μ g de clonidina epidural y los pacientes del tercer grupo recibieron solución salina 0.9% como control. El inicio de la anestesia fue más rápido en los pacientes que se trataron con $MgSO_4$, mientras que los que recibieron clonidina tuvieron un bloqueo anestésico más prolongado, con mayor sedación y menos dolor. No hubo alteraciones hemodinámicas de importancia y la emesis fue similar en todos los casos estudiados.

En otro estudio, Farouk¹⁰⁰ demostró que la administración peridural continua de Mg (bolo inicial de 50 mg $MgSO_4$ seguido de infusión epidural de 10 mg/h) iniciada antes de la anestesia provee analgesia preventiva, y disminuye el

uso de analgésicos postoperatorios en pacientes con cirugía abdominal. En pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor con anestesia subaracnoidea con levobupivacaína-sufentanil, la adición de $MgSO_4$ intratecal (94.5 mg al 6%), o peridural (100 mg al 2%) o ambos, se encontró reducción significativa de los requerimientos postquirúrgicos de morfina al compararse con un grupo placebo. No se observaron complicaciones en el mes de observación.¹⁰¹ La investigación de Dayioğlu et al.¹⁰² con pacientes para artroscopía estudió pacientes a los que añadieron 50 mg de $MgSO_4$ a la mezcla de 6 mg de bupivacaína 0.5% + fentanilo 10 µg intratecales, prolongando el tiempo de regresión de dos segmentos en el máximo dermatoma bloqueado y también a nivel L_2 , sin afectar el nivel máximo o el tiempo para alcanzar este nivel máximo de bloqueo sensitivo. Aunque el tiempo para completar el bloqueo motor fue similar al grupo control tratado con salino 0.9% como placebo, el Mg intratecal prolongó significativamente la recuperación motora. Se prolongó el tiempo para la primera dosis de analgésico, pero el Mg espinal no redujo el consumo total de analgésicos de rescate. Estos autores no recomiendan agregar Mg a la anestesia raquídea ya que se prolonga el tiempo de deambulación sin mejoría de la analgesia postoperatoria medida por el consumo de analgésicos.

En el campo obstétrico se ha demostrado que añadir Mg a la combinación de bupivacaína-fentanilo intratecales aumenta la duración de la analgesia obstétrica. La adición de 50 mg de $MgSO_4$ a 10 ml de bupivacaína 0.25% + 100 µg de fentanilo peridurales para operación cesárea con anestesia espinal con 10 mg de bupivacaína 0.5% hiperbárica (anestesia combinada espinal-peridural) se comparó con placebo y se encontró que las mujeres que recibieron el Mg peridural tuvieron un mejor bloqueo motor y más relajación muscular ($p < 0.05$), hubo menor incidencia de temblor y se prolongó el tiempo para la primer dosis de analgésico postoperatorio. En este estudio no hubo diferencias significativas en la hipotensión arterial, emesis ni en la duración del bloqueo motor.¹⁰³ En operación cesárea con bupivacaína hiperbárica intratecal, la adición espinal de $MgSO_4$ y 100 µg de sulfato de morfina mejoró la calidad y duración de la analgesia cuando se le comparó con la morfina sola, sin aumentar los efectos secundarios.¹⁰⁴

El $MgSO_4$ administrado por vía neuroaxial solo debe ser utilizado sin conservadores ni estabilizadores químicos que pudieran ser neurotóxicos.

Magnesio en la prevención de hiperalgesia inducida por opioides

La hiperalgesia inducida por opioides es una condición clínica infrecuente que ha sido definida como un estado de sensibilización nociceptiva que se produce por exposición aguda o crónica a los opioides como se mencionó antes. Un estudio¹⁰⁵ doble ciego, aleatorizado y prospectivo comparó si la administración EV de $MgSO_4$ 30 mg/kg, seguida de infusión EV de 10 mg/kg/h de $MgSO_4$ durante tiroidectomía podría disminuir la hiperalgesia inducida por dos dosis diferentes de remifentanilo como mantenimiento de la anestesia (0.05 µg/kg/min y 0.2 µg/kg/min). Encontraron que las dosis

relativamente altas de remifentanilo aumentan la hiperalgesia alrededor de la incisión y que el magnesio intraoperatorio previene esta hiperalgesia inducida por el remifentanilo. La hiperalgesia encontrada no fue clínicamente importante en términos de dolor postoperatorio o consumo de analgésicos en estos pacientes tiroidectomizados. La investigación de Lee et al.¹⁰⁶ fue diseñada para determinar el papel del $MgSO_4$ en la prevención de la hiperalgesia secundaria al remifentanilo; estudiaron 75 pacientes a los que se les realizó prostatectomía laparoscópica bajo anestesia con desflurano o remifentanilo. Un grupo recibió inyección periincisional de 80 mg/kg de $MgSO_4$ y se comparó con un grupo control que se inyectó con el mismo volumen de salino 0.9%. Los pacientes tratados con magnesio recibieron menos dosis de remifentanilo ($p < 0.001$), el tiempo para la primera dosis de analgésico postoperatorio fue más prolongado y requirieron menos analgésicos en el periodo observado ($p < 0.001$). La intensidad de dolor postoperatorio fue menor en los anestesiados con desflurano y en los que recibieron el ion Mg y fueron anestesiados con remifentanilo. Estos resultados confirmaron la hiperalgesia inducida por remifentanilo y que el $MgSO_4$ disminuye el consumo de opioides y reduce el estado hiperalgesico inducido por el remifentanilo.

Canabinoides

Existen múltiples anécdotas sobre el uso de la marihuana fumada o frotada en las zonas dolorosas, en especial en dolor crónico músculoesquelético, en fibromialgia y en el dolor por cáncer, que por años ha sido utilizada por nuestros antepasados. Esta ancestral terapéutica tiene una explicación sustentada en los receptores canabinoides, en especial el receptor CB_1 , que recién abrieron una nueva forma en el manejo del dolor. Se han descrito dos tipos de receptores canabinoides, CB_1 y CB_2 , y recientemente se habla de un tercer receptor CB_3 . Las diferencias entre estas proteínas ubicadas en la membrana celular estriban en la secuencia de sus aminoácidos, mecanismos de señales, distribución tisular y clínicamente importante, su sensibilidad variable a cada uno de sus agonistas y antagonistas. Los receptores CB_2 se localizan primordialmente en las células del sistema inmune y los CB_1 existen primariamente en el SNC y SNP y una de sus funciones es la inhibición de la liberación de neurotransmisores.^{107,108}

Las sustancias psicoactivas de cannabis interactúan con los receptores proteicos CB_1 y CB_2 de la membrana celular. De forma natural e independiente, las células liberan compuestos endocannabinoides (anandamida y 2-araquidonoilglicerol),¹⁰⁹ nuestra propia marihuana natural, que también activan a estos receptores canabinoides, produciendo una respuesta fisiológica o patológica relacionada, entre otras, con la regulación de consumo de alimentos, inflamación, inmunomodulación, analgesia, cáncer, conductas adictivas y epilepsia.¹¹⁰ Es posible que los receptores CB_2 puedan constituir un blanco farmacológico que module el efecto de los cannabinoides mediante el receptor CB_1 formando heterómeros CB_1 - CB_2 que se expresan en el cerebro. La tarea de CB_2 en estos heterómeros es reprimir a los receptores CB_1 actuando a manera de freno.¹¹¹

Los ligandos que activan estos receptores cannabinoides acoplados a proteína G incluyen al fitocannabinoide delta(9)-tetrahidrocannabinol y algunos compuestos sintéticos como la nabilona, al igual que a los endocannabinoides endógenos naturales. La nabilona es un antagonista no endógeno CB₁-CB₂¹¹² que ha sido autorizada como antiemético, en dolor crónico, muy en especial en fibromialgia y en dolor secundario a esclerosis múltiple. Químicamente es similar al compuesto natural encontrado en la marihuana (cannabis sativa L [delta-9-tetrahidrocannabinol (delta-9-THC)]). Este fármaco es una mezcla racémica (\pm)-trans-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-1-hidroxi-6-6-dimetil-9H-dibenzo[b,d]piran0-9-1) con la fórmula empírica C₂₄H₃₆O₃ y peso molecular de 372.55.

Existen algunas dudas sobre la eficacia clínica de los agonistas cannabinoides y se ha demostrado en ratas su nulo efecto en dolor agudo,¹¹³ habiéndose confirmado la existencia de otros receptores adicionales conocidos como receptores no CB₁/CB₂. No se conoce su identidad molecular, aunque se han identificado dos receptores huérfanos acoplados a proteína G que se han implicado como receptores cannabinoides GPR119 y GPR55.¹¹⁴

Los agonistas cannabinoides aprobados en el mercado son el tetrahidrocannabinol (THC Marinil®), y la nabilona (Cesamet®). El ácido ajulémico es otro cannabinoide en estudio.¹¹⁵⁻¹¹⁷ El uso médico de la marihuana cruda continua siendo ilegal en casi todo el mundo, aunque existen estudios protocolizados que han mostrado resultados alentadores. Sin embargo, la inhalación crónica de marihuana tiene el riesgo de producir bronquitis, cáncer pulmonar y de predisponer a infecciones pulmonares. La combinación de tetrahidrocannabinol (agonista parcial de CB₁) y cannabiniol (analgésico sin carácter euforizante que es antagonista de CB₁ y modula los efectos de los endocannabinoides), es una presentación en spray (Sativex®) para uso bucal recomendada en dolor oncológico intratable, dolor reumático, neuropático de origen central y en esclerosis múltiple.^{118,119}

La fibromialgia es un trastorno crónico que provoca dolor generalizado, fatiga, dolores de cabeza, trastornos del sueño y otros síntomas. Afecta al 3% de las personas y es más común en las mujeres. El sueño no reparativo con periodos frecuentes de insomnio es un dato diag-nóstico importante además del dolor. Un 10% de las personas con fibromialgia en Estados Unidos de Norteamérica utilizan marihuana para mejorar el dolor, la fatiga y el insomnio. El tratamiento farmacológico para el dolor relacionado con la fibromialgia resulta en un alivio moderado por lo que hay pacientes que se automedican con marihuana y otras terapias tradicionales. Un estudio muy reciente investigó el uso de marihuana o cannabinoides recetados, como nabilona y dronabinol, en 302 pacientes con fibromialgia y 155 pacientes con otra afección de dolor crónico. Alrededor del 13% del total tomaba cannabinoides, y de éstos, el 80% fumaba marihuana. De los pacientes que fumaban marihuana, el 72% usaba 1 g o menos al día, aunque algunos fumaban mucho más. Los pacientes que tomaban

marihuana fueron más proclives a salud mental inestable (36% versus 23%) y tener una conducta de búsqueda de opioides (17% versus 4%).¹²⁰ Dosis de 0.5-1 mg de nabilona antes de acostarse no tuvieron efecto en el dolor, pero si mejoraron el sueño al ser comparados con 10-20 mg de amitriptilina ingerida antes de acostarse. La nabilona tampoco tuvo efectos en el estado de humor ni en la calidad de vida.¹²¹

Pacientes adultos con dolor neuropático postraumático o postoperatorio que utilizaron 25 mg de tetrahidrocannabinol (0%, 2.5%, 6% y 9.4%) fumado mejoraron significativamente la intensidad de su dolor solo cuando usaron la concentración más elevada. Las potencias intermedias indujeron alivio moderado no significativo. Los pacientes que recibieron el tetrahidrocannabinol al 9.4% tuvieron mejor sueño, pero mayor incidencia de efectos secundarios como cefalea, resequeidad de ojos, mareos, entumecimientos, áreas de sensación de quemadura y tos.¹²² Un estudio clínico de fase II realizado en pacientes con VIH y dolor neuropático (polineuropatía distal predominantemente sensorial) refractario al menos a dos diferentes esquemas analgésicos el cual mantuvieron durante la investigación, recibieron 1 y 8% Delta-9-tetrahidrocannabinol cuatro veces al día por cinco días consecutivos, durante dos semanas. El alivio del dolor fue mejor con la administración de cannabis versus placebo. También mejoró el estado de humor y las actividades funcionales diarias. Los efectos colaterales fueron leves y bien tolerados. Los autores concluyeron que la adición de marihuana fumada a los esquemas analgésicos en este tipo de dolor neuropático es benéfica.¹²³ En dolor neuropático secundario a esclerosis múltiple¹²⁴ la administración crónica en spray en la mucosa oral de Delta-9-tetrahidrocannabinol/cannabidiol (Sativex®) a 64 pacientes demostró disminuir el dolor de manera efectiva y sin evidencia de tolerancia. Después de dos años de tratamiento la mayoría de los pacientes desarrollaron efectos adversos como mareos y náusea.

La analgesia cannabinoide tiene una potencia media, es bien tolerada y sus efectos indeseables son mínimos. Como fármacos coadyuvantes tienen un sitio prometedor en el armamentario terapéutico del dolor crónico.

Receptores purinérgicos

Existen dos receptores en este grupo: P1 y P2. Los primeros son conocidos como receptores de adenosina, y los segundos se subdividen en P2X (canales ligados a compuertas) y P2Y (acoplados a proteína G). Los receptores P2X son proteínas organizadas como canales catiónicos de membrana, que están distribuidos ampliamente en células excitables y no excitables y se dividen en 7 sub tipos P2X1, P2X2, P2X3, P2X4, P2X5, P2X6 Y P2X7. Este último receptor P2X7 se encuentra en células del sistema inmune como los monocitos, macrófagos, mastocitos, linfocitos y microglia lo cual indica su posible papel en dolor, neurodegeneración y procesos inflamatorios. Los receptores P2X han sido investigados como blancos potenciales para analgesia y con seguridad pronto tendremos algunos fármacos para uso clínico.¹²⁵

CONCLUSIONES

Esta revisión deja ver lo extenso de algunas alternativas de manejo del dolor agudo postoperatorio y del dolor crónico. Las opciones terapéuticas son múltiples, con resultados analgésicos controvertidos y una gama considerable de efectos deletéreos. La analgesia polimodal en los pacientes con dolor agudo postoperatorio o con dolor crónico debe de ser mandatoria, al igual que lo es el interés de todo aquel colega interesado en estos apasionantes temas.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Víctor Whizar-Lugo es miembro del Comité Consultivo Internacional de las Actas Peruanas de Anestesiología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Muñoz-Blanco F, Salmerón J, Santiago J, Marcote C. Complicaciones del dolor postoperatorio. *Rev Soc Esp Dolor*. 2001;8:194-211.
- Martínez-Vázquez de Castro J, Torres LM. Prevalencia del dolor postoperatorio. Alteraciones fisiopatológicas y sus repercusiones. *Rev Soc Esp Dolor*. 2000;7:465-476.
- Gallardo J. El dolor postoperatorio: pasado, presente y futuro. *Rev Chil Anest*. 2010;39:69-75.
- Dubner R. The neurobiology of persistent pain and its clinical implications. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2004;57:3-7.
- Bausbaum AI, Jessel T. The perception of pain. En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, editores. *Principles of neural science*. New York: McGraw Hill; 2000. p. 472-91.
- Whizar-Lugo VM, De Lille-Fuentes R. Dolor crónico en el anciano. *Anest Mex*. 2005;17 Supl 1:37-45.
- Restrepo-Garcés CE, Marriquer-Valencia H, Botero-Posada LF. Gabapentina y pregabalina: ¿cuál es su papel en el perioperatorio? *Rev Soc Esp Dolor*. 2007;6:432-6.
- Whizar-L V, Figueroa-García T, Cisneros-Corral R, Solar-Labastida C. Lamotrigine for gabapentin resistant neuropathic pain. An open trial. *Anest Mex*. 2005;17:52-6.
- Crile GW. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association (shockless operation). *Lancet*. 1913;182:7-16.
- Crile GW. The present status of anociation: a critical review. *Ann Surg*. 1927;86:251-4.
- Katz J, Clarke H, Seltzer Z. Review article: preventive analgesia: quo vadimus? *Anesth Analg*. 2011;113:1242-53.
- Pedroviejo V. Revisión: efecto de la analgesia preventiva en el dolor postoperatorio. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2012;59:43-50.
- Raffa RB, Buschmann H, Christoph T, Eichenbaum G, Englberger W, Flores CM, et al. Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13:1437-49.
- Ekmekçi P, Kazak Bengisun Z, Kazbek BK, Öziş SE, Taştan H, Süer AH. The efficacy of adding dexketoprofen trometamol to tramadol with patient controlled analgesia technique in post-laparoscopic cholecystectomy pain treatment. *Agri*. 2012;24:63-8.
- Lin FS, Lin WY, Lai CH, Chen CY, Lin CP, Lin TF, et al. Analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen and propoxyphene/acetaminophen for relief of postoperative wound pain. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2012;50:49-53.
- Saxena AK, Nasare N, Jain S, Dhakate G, Ahmed RS, Bhattacharya SN, et al. A randomized, prospective study of efficacy and safety of oral tramadol in the management of post-herpetic neuralgia in patients from North India. *Pain Pract*. 2013;13:264-75.
- Wu T, Yue X, Duan X, Luo D, Cheng Y, Tian Y, et al. Efficacy and safety of tramadol for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Urology*. 2012;80:618-24.
- Sanaei-Zadeh H. Serotonin syndrome induced by tramadol intoxication in an 8-month-old infant. *Pediatr Neurol*. 2012;46:199.
- Garrett PM. Tramadol overdose and serotonin syndrome manifesting as acute right heart dysfunction. *Anaesth Intensive Care*. 2004;32:575-7.
- Jones D, Story DA. Serotonin syndrome and the anaesthetist. *Anaesth Intensive Care*. 2005;33:181-7.
- Schröder W, Tzschenke TM, Terlinden R, De Vry J, Jahnel U, Christoph T, et al. Synergistic interaction between the two mechanisms of action of tapentadol in analgesia. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;337:312-20.
- Wade WE, Spruill WJ. Tapentadol hydrochloride: a centrally acting oral analgesic. *Clin Ther*. 2009;31:2804-18.
- Martin CM. When medications make pain worse: opioid-induced hyperalgesia. *Consult Pharm*. 2011;26:530-42.
- Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011;14:145-61.
- Bekhit MH. Opioid-induced hyperalgesia and tolerance. *Am J Ther*. 2010;17:498-510.
- Low Y, Clarke CF, Huh BK. Opioid-induced hyperalgesia: a review of epidemiology, mechanisms and management. *Singapore Med J*. 2012;53:357-60.
- Silverman SM. Opioid induced hyperalgesia: clinical implications for the pain practitioner. *Pain Physician*. 2009;12:679-84.
- Colvin LA, Fallon MT. Opioid-induced hyperalgesia: a clinical challenge. *Br J Anaesth*. 2010;104:125-7.
- Mamie C. [Prevention of postoperative hyperalgesia]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012;31:e39-42. Français.
- Echevarría G, Elgueta F, Fierro C, Bugedo D, Faba G, Iñiguez-Cuadra R, et al. Nitrous oxide (N₂O) reduces postoperative opioid-induced hyperalgesia after remifentanyl-propofol anaesthesia in humans. *Br J Anaesth*. 2011;107:959-65.
- Weinbroum AA. Non-opioid IV adjuvants in the perioperative period: pharmacological and clinical aspects of ketamine and gabapentinoids. *Pharmacol Res*. 2012;65:411-29.
- Restrepo-Garcés CE, Marriquer-Valencia H, Botero-Posada LF. Gabapentina y pregabalina: ¿cuál es su papel en el perioperatorio? *Rev Soc Esp Dolor*. 2007;6:432-6.
- Engelman E, Cateloy F. Efficacy and safety of perioperative pregabalin for post-operative pain: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:927-43.
- Dauri M, Faria S, Gatti A, Celidonio L, Carpenedo R, Sabato AF. Gabapentin and pregabalin for the acute post-operative pain management. A systematic-narrative review of the recent clinical evidences. *Curr Drug Targets*. 2009;10:716-33.
- Fassoulaki A, Melemeni A, Tsaroucha A, Paraskeva A. Perioperative pregabalin for acute and chronic pain after abdominal hysterectomy or myomectomy: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2012;29:531-6.
- Mathiesen O, Rasmussen ML, Dierking G, Lech K, Hilsted KL, Fomsgaard JS, et al. Pregabalin and dexamethasone in combination with paracetamol for postoperative pain control after abdominal hysterectomy. A randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53:227-35.
- Ittichaiikulthol W, Virankabutra T, Kunopart M, Khamhom W, Putarawuthichai P, Rungphet S. Effects of pregabalin on post operative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy with/without salphingo-oophorectomy: a randomized, double-blind trial. *J Med Assoc Thai*. 2009;92:1318-23.
- Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11:327-35.

39. **Dávila JC.** NMDA, un receptor polifacético. Disponible en: <http://www.encuentros.uma.es/encuentros83/nmda.html>
40. **McCartney CJ, Sinha A, Katz J.** A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg.* 2004;98:1385-400.
41. **Corsen G, Domino EF.** Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesth Analg.* 1966;45:29-40.
42. **Corsen G, Miyasaka M, Domino EF.** Changing concepts in pain control during surgery: dissociative anesthesia with CI-581. A progress report. *Anesth Analg.* 1968;47:746-59.
43. **Reboso Morales JA, González Miranda F.** Ketamina. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 1999;46:111-22.
44. **Lee SK.** The use of ketamine for perioperative pain management. *Korean J Anesthesiol.* 2012;63:1-2.
45. **Jage J, Laufenberg-Feldmann R, Heid F.** [Drugs for postoperative analgesia: routine and new aspects: Part 2: opioids, ketamine and gabapentinoids]. *Anaesthesist.* 2008;57:491-8. Alemán.
46. **Whizar-Lugo V, Cortés Gómez C.** Epidural ketamine vs epidural morphine in severe cancer pain. *Pain.* 1987;30 Suppl 1:S142.
47. **Islas JA, Astorga J, Laredo M.** Epidural ketamine for control of postoperative pain. *Anesth Analg.* 1985;64:1161-2.
48. **Saissy JM, Drissi-Kamili N, Noureddine A, Mabrouk H.** [Postoperative analgesia by epidural injection of ketamine]. *Presse Med.* 1984;13:1846-7. Francés.
49. **Sørensen AG, Barnung S, Rasmussen LS.** [Ketamine is used again by both physicians and addicts]. *Ugeskr Laeger.* 2011;173:2123-6. Danés.
50. **Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ.** A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth.* 2011;58:911-23.
51. **Yeom JH, Chon MS, Jeon WJ, Shim JH.** Peri-operative ketamine with the ambulatory elastometric infusion pump as an adjuvant to manage acute postoperative pain after spinal fusion in adults: a prospective randomized trial. *Korean J Anesthesiol.* 2012;63:54-8.
52. **Pacreu S, Fernández Candil J, Moltó L, Carazo J, Fernández Galinski S.** The perioperative combination of methadone and ketamine reduces post-operative opioid usage compared with methadone alone. *Acta Anaesth Scand.* 2012;56:1250-6.
53. **Abrishamkar S, Eshraghi N, Feizi A, Talakoub R, Rafiei A, Rahmani P.** Analgesic effects of ketamine infusion on postoperative pain after fusion and instrumentation of the lumbar spine: a prospective randomized clinical trial. *Med Arh.* 2012;66:107-10.
54. **Heidari SM, Mirlohi SZ, Hashemi SJ.** Comparison of the preventive analgesic effect of rectal ketamine and rectal acetaminophen after pediatric tonsillectomy. *Int J Prev Med.* 2012;3(Suppl 1):S150-5.
55. **Hasnain F, Janbaz KH, Qureshi MA.** Analgesic effect of ketamine and morphine after tonsillectomy in children. *Pak J Pharm Sci.* 2012;25:599-606.
56. **Ayatollahi V, Behdad S, Hatami M, Moshtaghian H, Baghianimoghadam B.** Comparison of peritonsillar infiltration effects of ketamine and tramadol on post tonsillectomy pain: a double-blinded randomized placebo-controlled clinical trial. *Croat Med J.* 2012;53:155-61.
57. **Safavi M, Honarmand A, Habibabady MR, Baraty S, Aghadavoudi O.** Assessing intravenous ketamine and intravenous dexamethasone separately and in combination for early oral intake, vomiting and postoperative pain relief in children following tonsillectomy. *Med Arh.* 2012;66:111-5.
58. **Min TJ, Kim WY, Jeong WJ, Choi JH, Lee YS, Kim JH, et al.** Effect of ketamine on intravenous patient-controlled analgesia using hydromorphone and ketorolac after the Nuss surgery in pediatric patients. *Korean J Anesthesiol.* 2012;62:142-7.
59. **Cha MH, Eom JH, Lee YS, Kim WY, Park YC, Min SH, et al.** Beneficial effects of adding ketamine to intravenous patient-controlled analgesia with fentanyl after the Nuss procedure in pediatric patients. *Yonsei Med J.* 2012;53:427-32.
60. **Menkiti ID, Desalu I, Kushimo OT.** Low-dose intravenous ketamine improves postoperative analgesia after caesarean delivery with spinal bupivacaine in African parturients. *Int J Obstet Anesth.* 2012;21:217-21.
61. **Bilgen S, Köner O, Türe H, Menda F, Fiçioğlu C, Aykaç B.** Effect of three different doses of ketamine prior to general anaesthesia on postoperative pain following Caesarean delivery: a prospective randomized study. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78:442-9.
62. **Suppa E, Valente A, Catarci S, Zanfini BA, Draisci G.** A study of low-dose S-ketamine infusion as "preventive" pain treatment for cesarean section with spinal anesthesia: benefits and side effects. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78:774-81.
63. **Honarmand A, Safavi M, Karaky H.** Preincisional administration of intravenous or subcutaneous infiltration of low-dose ketamine suppresses postoperative pain after appendectomy. *J Pain Res.* 2012;5:1-6.
64. **Liu Y, Zheng Y, Gu X, Ma Z.** The efficacy of NMDA receptor antagonists for preventing remifentanyl-induced increase in postoperative pain and analgesic requirement: a meta-analysis. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78:653-67.
65. **Hang LH, Shao DH, Gu YP.** The ED50 and ED95 of ketamine for prevention of postoperative hyperalgesia after remifentanyl-based anaesthesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:w13195.
66. **Brock-Utne JG, Kallichurum S, Mankowitz E, Maharaj RJ, Downing JW.** Intrathecal ketamine with preservative - histological effects on spinal nerve roots of baboons. *S Afr Med J.* 1982;61:440-1.
67. **Mankowitz E, Brock-Utne JG, Cosnett JE, Green-Thompson R.** Epidural ketamine. A preliminary report. *S Afr Med J.* 1982;61:441-2.
68. **Dadu S, Mishra LS, Agrawal M, Chandola HC.** Comparative clinical study of effect of neostigmine and ketamine for postoperative analgesia. *J Indian Med Assoc.* 2011;109:308-11.
69. **Sethi M, Sethi N, Jain P, Sood J.** Role of epidural ketamine for postoperative analgesia after upper abdominal surgery. *Indian J Anaesth.* 2011;55:141-5.
70. **Silva EP, Sakata RK, Garcia JB, Salomão R, Issy AM.** Evaluation of preemptive effect of epidural S(+)-ketamine for hysterectomy: plasmatic concentrations of interleukins. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012;62:3-9.
71. **Joseph C, Gaillat F, Duponq R, Lieven R, Baumstarck K, Thomas P, et al.** Is there any benefit to adding intravenous ketamine to patient-controlled epidural analgesia after thoracic surgery? A randomized double-blind study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:e58-65.
72. **Yazigi A, Abou-Zeid H, Srouji T, Madi-Jebarah S, Haddad F, Jabbour K.** The effect of low-dose intravenous ketamine on continuous intercostal analgesia following thoracotomy. *Ann Card Anaesth.* 2012;15:32-8.
73. **Mendola C, Cammarota G, Netto R, Cecci G, Pisterna A, Ferrante D, et al.** S+ -ketamine for control of perioperative pain and prevention of post thoracotomy pain syndrome: a randomized, double-blind study. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78:757-66.
74. **Vosoughin M, Mohammadi S, Dabbagh A.** Intravenous ketamine compared with diclofenac suppository in suppressing acute postoperative pain in women undergoing gynecologic laparoscopy. *J Anesth.* 2012;26:732-7.
75. **Nesek-Adam V, Grizelj-Stojčić E, Mršić V, Rašić Z, Schwarz D.** Preemptive use of diclofenac in combination with ketamine in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2012;22:232-8.

76. Suzuki M. Role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in postoperative pain management. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22:618-22.
77. Cohen SP, Liao W, Gupta A, Plunkett A. Ketamine in pain management. *Adv Psychosom Med*. 2011;30:139-61.
78. Okon T. Ketamine: an introduction for the pain and palliative medicine physician. *Pain Physician*. 2007;10:493-500.
79. Ben-Ari A, Lewis MC, Davidson E. Chronic administration of ketamine for analgesia. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2007;21:7-14.
80. Bell RF. Ketamine for chronic non-cancer pain. *Pain*. 2009;141:210-4.
81. Noppers I, Niesters M, Aarts L, Smith T, Sarton E, Dahan A. Ketamine for the treatment of chronic non-cancer pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:2417-29.
82. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth*. 1999;83:302-20.
83. Lysakowski C, Dumont L, Czarnetzki C, Tramèr MR. Magnesium as an adjuvant to postoperative analgesia: a systematic review of randomized trials. *Anesth Analg*. 2007;104:1532-9.
84. Borazan H, Kececioglu A, Okesli S, Otelcioglu S. Oral magnesium lozenge reduces postoperative sore throat: a randomized, prospective, placebo-controlled study. *Anesthesiology*. 2012;117:512-8.
85. Karaaslan K, Yilmaz F, Gulcu N, Sarpkaya A, Colak C, Kocoglu H. The effects of levobupivacaine versus levobupivacaine plus magnesium infiltration on postoperative analgesia and laryngospasm in pediatric tonsillectomy patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72:675-81.
86. Farouk S, Aly A. A comparison of intra-articular magnesium and/or morphine with bupivacaine for postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery. *J Anesth*. 2009;23:508-12.
87. Koltka K, Koknel-Talu G, Asik M, Ozyalcin S. Comparison of efficacy of intraarticular application of magnesium, levobupivacaine and lornoxicam with placebo in arthroscopic surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19:1884-9.
88. Kiran S, Gupta R, Verma D. Evaluation of a single-dose of intravenous magnesium sulphate for prevention of postoperative pain after inguinal surgery. *Indian J Anaesth*. 2011;55:31-5.
89. Gupta SD, Mitra K, Mukherjee M, Roy S, Sarkar A, Kundu S, et al. Effect of magnesium infusion on thoracic epidural analgesia. *Saudi J Anaesth*. 2011;5:55-61.
90. Kogler J. The analgesic effect of magnesium sulfate in patients undergoing thoracotomy. *Acta Clin Croat*. 2009;48:19-26.
91. Jaoua H, Zghidi SM, Wissem L, Laassili S, Ammar N, Ali J, et al. [Effectiveness of intravenous magnesium on postoperative pain after abdominal surgery versus placebo: double blind randomized controlled trial]. *Tunis Med*. 2010;88:317-23. Francés.
92. Saadawy IM, Kaki AM, Abd El Latif AA, Abd-Elmaksoud AM, Tolba OM. Lidocaine vs. magnesium: effect on analgesia after a laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54:549-56.
93. Ryu JH, Kang MH, Park KS, Do SH. Effects of magnesium sulphate on intraoperative anaesthetic requirements and postoperative analgesia in gynaecology patients receiving total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2008;100:397-403.
94. Olgun B, Oğuz G, Kaya M, Savlı S, Eskiçırak HE, Güney İ, et al. The effects of magnesium sulphate on desflurane requirement, early recovery and postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy. *Magnes Res*. 2012;25:72-8.
95. Mentos O, Harlak A, Yigit T, Balkan A, Balkan M, Cosar A, et al. Effect of intraoperative magnesium sulphate infusion on pain relief after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52:1353-9.
96. Hwang JY, Na HS, Jeon YT, Ro YJ, Kim CS, Do SH. I.V. infusion of magnesium sulphate during spinal anaesthesia improves postoperative analgesia. *Br J Anaesth*. 2010;104:89-93.
97. Mebazaa MS, Ouerghi S, Frikha N, Moncer K, Mestiri T, James MF, et al. Is magnesium sulfate by the intrathecal route efficient and safe? *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011;30:47-50.
98. Ouerghi S, Fnaeich F, Frikha N, Mestiri T, Merghli A, Mebazaa MS, et al. The effect of adding intrathecal magnesium sulphate to morphine-fentanyl spinal analgesia after thoracic surgery. A prospective, double-blind, placebo-controlled research study. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011;30:25-30.
99. Ghatak T, Chandra G, Malik A, Singh D, Bhatia VK. Evaluation of the effect of magnesium sulphate vs. clonidine as adjunct to epidural bupivacaine. *Indian J Anaesth*. 2010;54:308-13.
100. Farouk S. Pre-incisional epidural magnesium provides pre-emptive and preventive analgesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth*. 2008;101:694-9.
101. Arcioni R, Palmisani S, Tigano S, Santorsola C, Sauli V, Romano S, et al. Combined intrathecal and epidural magnesium sulfate supplementation of spinal anesthesia to reduce post-operative analgesic requirements: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial in patients undergoing major orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51:482-9.
102. Dayioğlu H, Baykara ZN, Salbes A, Solak M, Tokar K. Effects of adding magnesium to bupivacaine and fentanyl for spinal anesthesia in knee arthroscopy. *J Anesth*. 2009;23:19-25.
103. Yousef AA, Amr YM. The effect of adding magnesium sulphate to epidural bupivacaine and fentanyl in elective caesarean section using combined spinal-epidural anaesthesia: a prospective double blind randomised study. *Int J Obstet Anesth*. 2010;19:401-4.
104. Ghrab BE, Maatoug M, Kallel N, Khemakhem K, Chaari M, Kolsi K, et al. [Does combination of intrathecal magnesium sulfate and morphine improve postcaesarean section analgesia?]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009;28:454-9. Francés.
105. Song JW, Lee YW, Yoon KB, Park SJ, Shim YH. Magnesium sulfate prevents remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia in patients undergoing thyroidectomy. *Anesth Analg*. 2011;113:390-7.
106. Lee C, Song YK, Jeong HM, Park SN. The effects of magnesium sulfate infiltration on perioperative opioid consumption and opioid-induced hyperalgesia in patients undergoing robot-assisted laparoscopic prostatectomy with remifentanyl-based anesthesia. *Korean J Anesthesiol*. 2011;61:244-50.
107. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*. 2002;54:161-202.
108. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SP, Di Marzo V, Elphick MR, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacol Rev*. 2010;62:588-631.
109. Hohmann AG, Suplita RL 2nd. Endocannabinoid mechanisms of pain modulation. *AAPS J*. 2006 17;8:E693-708.
110. Guindon J, Hohmann AG. The endocannabinoid system and pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2009;8:403-21.
111. Callén L, Moreno E, Barroso-Chinea P, Moreno-Delgado D, Cortés A, Mallol J, et al. Cannabinoid receptors CB₁ and CB₂ form functional heteromers in brain. *J Biol Chem*. 2012;287:20851-65.
112. Pertwee RG. Receptors and channels targeted by synthetic cannabinoid receptor agonists and antagonists. *Curr Med Chem*. 2010;17:1360-81.
113. Kwilasz AJ, Negus SS. Dissociable effects of the cannabinoid receptor agonists Δ⁹-tetrahydrocannabinol and CP55940 on pain-stimulated versus pain-depressed behavior in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;343:389-400.

114. **Brown AJ.** Novel cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol.* 2007;152:567-75.
115. **Zurier RB, Sun YP, George KL, Stebulis JA, Rossetti RG, Skulas A, et al.** Ajulemic acid, a synthetic cannabinoid, increases formation of the endogenous proresolving and anti-inflammatory eicosanoid, lipoxin A4. *FASEB J.* 2009;23:1503-9.
116. **Burstein SH, Zurier RB.** Cannabinoids, endocannabinoids, and related analogs in inflammation. *AAPS J.* 2009;11:109-19.
117. **Karst M.** Comments on "cannabimimetic properties of ajulemic acid". *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;322:420-1.
118. **Russo EB.** Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4:245-59.
119. **Shaladi AM, Crestani F, Tartari S, Piva B.** [Cannabinoids in the control of pain]. *Recenti Prog Med.* 2008;99:616-24. Italiano.
120. **Ste-Marie PA, Fitzcharles MA, Gamsa A, Ware MA, Shir Y.** Association of herbal cannabis use with negative psychosocial parameters in patients with fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:1202-8.
121. **Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y.** The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2010;110:604-10.
122. **Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, et al.** Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ.* 2010;182:E694-701.
123. **Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, et al.** Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34:672-80.
124. **Rog DJ, Nurmikko TJ, Young CA.** Oromucosal delta9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. *Clin Ther.* 2007;29:2068-79.
125. **Boeynames JM, Communi D, Robaye B.** Overview of the pharmacology and physiological roles of P2Y receptors. *WIREs Membr Transp Signal.* 2012;1:581-8.

Información Especial para los Asociados Nuevas Definiciones Operacionales para el Pago de la Cuota Anual

CUOTA

- Es un pago especial que realizan los anestesiólogos asociados por pertenecer al SPAAR para su sostenimiento y el logro de sus objetivos y metas institucionales; y que formara parte de su patrimonio.

ASOCIADO HABILITADO

- Asociado que se encuentra al día en sus pagos de la cuota anual en el año en curso.

ASOCIADO NO HABILITADO

- Asociado que no se encuentra al día en sus pagos de la cuota anual en el año en curso.