



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR



REVISTA DE LA SOCIEDAD
ESPAÑOLA DEL DOLOR

Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication

Título / Title:

Refuerzo de la vía oral como actitud de cara al futuro. Edad avanzada / Oral route reinforcement as a future strategy. Elderly people

Autores / Authors:

César Margarit Ferri, A. M. Peiro Peiro

DOI: [10.20986/resed.2017.3643/2017](https://doi.org/10.20986/resed.2017.3643/2017)

Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:

Margarit Ferri César, Peiro Peiro A. M.. Refuerzo de la vía oral como actitud de cara al futuro. Edad avanzada / Oral route reinforcement as a future strategy. Elderly people. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2017. doi: 10.20986/resed.2017.3643/2017.

INSPIRA NETWORK

Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la Revista de la Sociedad Española del Dolor. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de pre-publicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la Revista de la Sociedad Española de Dolor.

REFUERZO DE LA VÍA ORAL COMO ACTITUD DE CARA AL FUTURO. EDAD AVANZADA

ORAL ROUTE REINFORCEMENT AS A FUTURE STRATEGY. ELDERLY PEOPLE

C. Margarit Ferri y A. M. Peiro Peiro

Unidad del Dolor. Hospital General Universitario. Alicante. España

CORRESPONDENCIA:

César Margarit Ferri

cmargarit69@gmail.com

INTRODUCCIÓN

En el tratamiento de los procesos de dolor agudo se busca una recuperación precoz de los mecanismos fisiológicos, intentando normalizar procesos y minimizando las acciones terapéuticas invasivas o adaptando estas a la normalidad. La analgesia es un pilar fundamental para recuperar la homeostasis de los pacientes y su recuperación funcional en el dolor agudo aunque, en determinados grupos de pacientes, esta analgesia pasa por la instrumentalización de la administración (vía venosa) o la necesidad de técnicas analgésicas que obliguen a una supervisión médica (bloques regionales). El recuperar la vía oral como la principal vía de administración de la analgesia para el dolor agudo supone un doble reto: efectividad y tolerabilidad. No solo se busca el efecto analgésico sino la disminución del impacto de los efectos adversos y la mejora en parámetro de funcionalidad, sueño y calidad de vida. La estrategia más frecuentemente (1) utilizada es la *analgesia multimodal* (2), que consiste básicamente en la combinación de medidas analgésicas que actúan sobre diferentes dianas terapéuticas o de forma diferente sobre la misma diana, siempre buscando el principio de mejora de la eficacia con menor toxicidad (3). Esta analgesia multimodal engloba tanto la combinación de técnicas, la combinación de fármacos o el uso de fármacos que tengan varios mecanismos de acción en una sola molécula o presentación farmacéutica.

Los opioides son analgésicos de amplio uso en dolor agudo postoperatorio. Pueden ser administrados por distintas vías: oral, sublingual, rectal, parenteral (intravenosa, subcutánea, intramuscular), neuroaxial (epidural, intratecal) y perineural. Aunque la vía intravenosa puede ser la más apropiada para el periodo postoperatorio inmediato, la vía oral es instaurada inmediatamente cuando el paciente tolera vía oral, si esto es posible. El uso de opioides intravenosos, ya bien sea como pauta discontinua intravenosa o como parte de analgesia controlada por el paciente (PCA), implica unos costes de equipo y la presencia de enfermería adiestrada (4). Otro factor a tener en cuenta es que los pacientes con bombas de perfusión intravenosa pueden ver restringida su motilidad. La vía oral es preferida, si es practicable, por ser no invasiva, eficaz y coste-efectiva (5). Los fármacos de uso por vía oral deben de ser capaces de ser eficaces para la intensidad del dolor que los pacientes padezcan.

A continuación desarrollamos la evidencia de tres fármacos o presentaciones farmacéuticas en dolor agudo, desde el punto de vista de la eficacia y tolerabilidad.

TAPENTADOL EN DOLOR AGUDO

El tapentadol es una molécula que es capaz de actuar como agonista del receptor mu-opioide (MOR) y de inhibir la recaptación de noradrenalina (6) (NRI). Es un analgésico de acción central con eficacia analgésica comparable a la oxicodona y la morfina. Existen estudios en diferentes modelos de dolor, tanto experimental como clínicos, de dolor nociceptivo, neuropático y mixto. Existe evidencia científica tanto en modelos de dolor agudo (7) como en modelos de dolor crónico (8,9). En dolor agudo se ha estudiado en modelos de dolor postoperatorio, en lumbalgia aguda y dolor agudo osteoarticular. El perfil farmacológico del tapentadol es bastante predecible y estable debido a sus características farmacocinéticas (10). No es un profármaco, por lo que no necesita ser metabolizado previamente para ejercer su acción farmacológica; su metabolismo fase II es vía glucuronización por UGT1A9 y UGT2B7, evitando la vía del citocromo P450 (CYD 2D6, 3A4, 2C9, 2C19, 1A2), presentando un perfil bajo de interacciones farmacológicas conocidas al no usar esta vía metabólica. Su distribución es amplia y la fijación a proteínas plasmáticas es baja, siendo menor del 20 %. La

biodisponibilidad plasmática no se altera significativamente con la ingesta. La eliminación es renal principalmente y el 69 % se excreta en forma conjugada. Solo un 1 % se excreta vía fecal. No se han descrito metabolitos activos. La semivida de eliminación plasmática para la formulación de liberación inmediata es de 4 horas. No se recomienda cambios en la posología (11) en insuficiencia renal leve y moderada. No se ha explorado su uso en pacientes con insuficiencia renal grave, al igual que no se recomienda iniciar el uso de tapentadol en pacientes con insuficiencia hepática grave. La administración de tapentadol de liberación inmediata es de cada 4-6 horas vía oral. La dosis máxima es de 600 mg/día y con la excepcionalidad de 700 mg/día el primer día.

Los ensayos de la formulación de liberación inmediata de tapentadol en dolor agudo se ha realizado en modelos de dolor postoperatorio que engloban diferentes cirugías como: buniectomía, extracción molar, dolor lumbar agudo y un modelo de tratamiento preoperatorio-postoperatorio de cirugía protésica de rodilla. En la Tabla I se muestran los diferentes estudios en los que se valoró la eficacia del tapentadol de liberación inmediata en dolor agudo.

En la mayoría de estos estudios se evaluó la eficacia del tapentadol de liberación prolongada frente a comparador activo (menos en el estudio de Biondi y cols.) en un modelo de no inferioridad. Se compararon distintas dosis de tapentadol IR, oxicodona IR y placebo. La variable principal fue la suma de las diferencias de intensidad del dolor durante las 24 horas (SPID: *Summed Pain Intensity difference*), evaluada al tercer día. Esta variable era evaluada con una escalera verbal cualitativa de cuatro ítems. El análisis estadístico del SPID-24 horas revelaba un descenso estadísticamente significativo de la intensidad del dolor en los pacientes recibiendo 100 mg de tapentadol IR *versus* los de oxicodona 10 mg IR. Ambos fármacos, en comparación con placebo, mejoraban el control del dolor al segundo día (SPID-24). Al evaluar el alivio del dolor después de las 24 horas (TOTPAR₂₄) tapentadol IR de 50 mg comparado con placebo en el día 1 evidenciaba un descenso significativo del dolor, y tapentadol 100 IR comparado con placebo en los días 2, 3 y 4. En cuanto a la valoración subjetiva de mejoría por parte del paciente, los pacientes encontraron una mejoría positiva del 79,7 % con tapentadol 50 mg, un 94 % con tapentadol 100 mg, un 57,7 % con placebo y un

72,4 % con oxicodona. En otro estudio (Lee y cols., 2014), donde se evaluaron dos dosis de tapentadol frente a placebo en un modelo de buniectomía de dolor postoperatorio, se obtuvo una mejoría importante del control del dolor en ambas dosis de tapentadol con respecto a la variable primaria SPID 48 h con respecto a placebo (con $p < 0,001$). Daniels y cols. realizaron dos estudios en dolor postoperatorio de buniectomía comparando placebo, tapentadol a distintas dosis y oxicodona. Uno de los estudios fue a altas dosis de oxicodona-tapentadol y otro a dosis bajas. En los dos grupos hubo superioridad de ambos frente a placebo y no inferioridad de tapentadol frente a oxicodona. Los efectos secundarios fueron menores en el área gastrointestinal en el grupo de tapentadol.

En lo referente a la tolerabilidad, el grupo de tapentadol de 50 mg (56,7 %) presentó menos efectos secundarios del área gastrointestinal que el comparador activo que era oxicodona 10 mg (79,1 %). Las náuseas y vómitos en el grupo de tapentadol 50 mg IR fueron del 46,3 y 16,4 %, respectivamente, y del 66,2 y 35,3 % para el grupo de oxicodona 10 mg IR. Al evaluar el impacto del estreñimiento en el grupo de tapentadol 50 mg IR fue del 6 % y en el de 100 mg IR del 7,4 % frente al grupo de oxicodona 10 mg IR, que fue del 17,9 %. La mayoría de los efectos secundarios que se observaron en los estudios fueron de intensidad leve o moderada.

Tapentadol de liberación inmediata ha demostrado una eficacia comparable a oxicodona y morfina de liberación inmediata en dosis equianalgésicas en dolor agudo postquirúrgico, de intensidad moderada a severa. Presenta un perfil de tolerabilidad superior a oxicodona en los estudios, especialmente en el área gastrointestinal (náuseas, vómitos y estreñimiento) deducibles de su doble mecanismo de acción: agonista receptores μ -opioides y acción sobre las vías descendentes noradrenérgicas. Esta dualidad de acción permite en una sola molécula mejorar el perfil de tolerabilidad manteniendo la eficacia.

OXICODONA EN DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO

La oxicodona es un opioide semisintético de amplio uso en la medicina del dolor, tanto para dolor agudo como para crónico. Tiene un perfil farmacológico como agonista del

receptor κ -opioide y del receptor μ - opioide (de este último con una baja afinidad). En la literatura científica se han descrito abundantes ventajas del uso de oxicodona vs. morfina en el control del dolor. La biodisponibilidad oral de oxicodona es del 60 %, comparada con la de morfina, que representa entre el 15 y el 30 %. La oxicodona se transporta de manera más eficiente a través de la barrera hematoencefálica que la morfina. En cuanto a la eficacia analgésica, la oxicodona ha demostrado mayor efectividad que la morfina en el control del dolor visceral, añadiendo un beneficio en aquellos escenarios de dolor postoperatorio en los que exista un componente de dolor visceral (19). En lo relativo a sus efectos secundarios, oxicodona presenta menos náuseas, alucinaciones y prurito que morfina (20). Oxicodona está disponible en dos tipos de presentaciones de liberación inmediata y en liberación prolongada. A continuación revisamos la eficacia y tolerabilidad de oxicodona en diferentes escenarios de dolor postoperatorio.

Hay veintiséis publicaciones (21) de estudios referentes a dolor postoperatorio y oxicodona; de estos, 13 se han diseñado como doble ciego aleatorizado y 10 tienen un grupo placebo. Hay 17 estudios aleatorizados con grupo activo comparador y tres estudios compararon una cohorte prospectiva con una cohorte retrospectiva histórica. En algunos estudios (22) se ha investigado la administración preoperatoria de oxicodona de liberación prolongada como opioide de transición desde la infusión intraoperatoria de remifentanilo para el control del dolor postoperatorio de colecistectomía laparoscópica.

En cuanto a la eficacia analgésica en dolor posquirúrgico comparado con placebo, oxicodona demostró eficacia en 9 de 10 ensayos clínicos en los siguientes modelos de cirugía: colecistectomía (Fanelli y cols., 2008), cirugía abdominal abierta o pélvica (23), cirugía ortopédica del pie (24), cirugía de columna (25), cirugía dental (26) y cirugía de la mama (27). Se ha administrado en combinación con paracetamol mejorando el perfil de administración del comparador activo morfina (28). Oxicodona oral ha demostrado alivio del dolor comparable a la administración de morfina intratecal (29) en modelos de dolor posquirúrgicos de cesárea. En cirugía colorrectal (30) y cardíaca (31) la calidad analgésica de los pacientes tratados con oxicodona oral *versus* los tratados con morfina intravenosa fue comparable. Cuando el tratamiento con oxicodona oral forma

parte de un esquema de analgesia multimodal, oxicodona demostró eficacia analgésica superior a otros esquemas unimodales de analgesia intravenosa con hidromorfona o morfina en dolor postoperatorio de histerectomía abdominal, cirugía de artroplastia de rodilla (32) y cirugía de columna. Cuando se ha comparado con comparadores activos ha demostrado no inferioridad frente a: tramadol oral en cirugía de mama, naproxeno/paracetamol en cirugía artroscópica ambulatoria de rodilla o en herniorrafia inguinal (33), piritramida intravenosa en cesárea, ropivacaina epidural (34) en prostatectomía radical retropúbica y frente a tapentadol en cirugía de hallux valgus. En cambio, cuando se comparara la eficacia en cirugía dental la combinación de oxicodona/paracetamol vs. rofecoxib, este último fue superior en alivio del dolor. Al evaluar la necesidad de uso de medicación de rescate en modelos postquirúrgicos frente a comparadores activos el uso de oxicodona se relacionó con menor cantidad de rescates, menor uso total de opioides de rescate y en disminución del tiempo para la primera dosis de rescate de opioides. En los pacientes que se incluyeron en los estudios comparativos de oxicodona oral vs. morfina intratecal hubo un mayor número de rescates en el grupo de oxicodona. En cuanto a efectos adversos, sobre todo náuseas y vómitos postoperatorios, fueron comparables con placebo y con los comparadores activos en los modelos anteriormente descritos. En el estudio de cirugía lumbar hubo menos náuseas en el grupo de oxicodona (35) que en el grupo de morfina.

Otros aspectos a tener en cuenta son: la satisfacción de los pacientes, la recuperación postoperatoria y los costes derivados de la hospitalización. En los estudios que se realizaron en artroplastia de rodilla (Lamplot y cols.) y en cirugía de columna la recuperación física asociada al uso de regímenes de analgesia multimodal en los que se incluía oxicodona oral era superior a los que se utilizó morfina o hidromorfona intravenosa. En cuanto a la satisfacción analgésica de los pacientes en tratamiento con oxicodona fue similar a los estudios en los que se comparaba con comparador activo y en algunos como en cirugía espinal (frente a placebo) y en cirugía de retina frente a tramadol referían mejor satisfacción. Cuando se compara con analgesia intratecal con morfina para cesárea, el grupo de intratecal tiene mejor analgesia a pesar de tener más prurito. En varios estudios se ha remarcado que el tratamiento con oxicodona oral

como parte de analgesia multimodal *versus* el tratamiento con opioides intravenosos reduce la estancia (36) hospitalaria en modelos de histerectomía abdominal abierta y artroplastia de rodilla. Aunque hay otros estudios que no han encontrado diferencias en cuanto a la duración al comparar oxycodona oral, ropivacaína epidural y piritramida intravenosa.

La oxycodona oral puede ser un buen fármaco opioide en el esquema de manejo del dolor postoperatorio en diferentes escenarios quirúrgicos. Ha demostrado eficacia superior a placebo y frente a opioides intravenosos en algunas cirugías, facilitando una mejor autonomía y funcionalidad y una posible alta hospitalaria más temprana. En los protocolos para mejorar la recuperación postquirúrgica (37) (*Enhanced Recovery After Surgery: ERAS*), la analgesia multimodal que incluye oxycodona oral puede ser una buena alternativa a los opioides intravenosos para conseguir un control del dolor efectivo dentro de un esquema de ahorro de uso de opioides.

TRAMADOL EN DOLOR AGUDO VÍA ORAL

El tramadol es un fármaco de amplio uso en el tratamiento del dolor agudo y crónico. Fue desarrollado en los inicios de los años 70. Es un fármaco único en cuanto a sus características farmacodinámicas (38) que le ofrece una característica diferenciadora frente a los opioides clásicos. A parte de ser un agonista opioide, puede modular el sistema monoaminérgico mediante la inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina, lo cual le ofrece en una misma molécula un mecanismo multimodal. Tramadol tiene dos centros quirales, y se usa como una mezcla racémica 1:1 de los dos enantiómeros. El enantiómero (+) es el más potente inhibidor de la recaptación de serotonina. Independientemente de su acción sobre noradrenalina y serotonina, actúan de forma conjunta en la producción de analgesia a nivel del sistema nervioso central (39). Tramadol tiene un metabolismo en el que es convertido por las enzimas del CYP450 3A4 y 2D6 en tres metabolitos, dos de los cuales son activos (metabolito M1 y [+] tramadol), por tanto lo consideraríamos como un profármaco. Aproximadamente el 80 % del tramadol es metabolizado por el CYP2D6, que es un conjunto de enzimas que tienen una saturación fácil, con baja capacidad y alta

afinidad, y que representan el 5 % aproximadamente del hígado. Se recomienda ajustar dosis en insuficiencia hepática. Aunque se metaboliza en hígado, se excreta principalmente por vía renal y en los casos de insuficiencia renal puede disminuir su aclaramiento y aumentar hasta dos veces la semivida plasmática del tramadol y de su metabolito M1. El metabolismo de tramadol puede estar influenciado por la presencia de polimorfismos genéticos que afecten al CYD2D6 (40), y en menor medida al CYP3A4. Estudios clínicos valoran que la respuesta analgésica a tramadol es significativamente menor en los metabolizadores lentos en comparación con los otros fenotipos (metabolizadores intermedios, ultrarrápidos y extensivos). Dado que comparten una vía metabólica común con otros fármacos, se deben tener en cuenta la presencia de tratamientos concomitantes que pueden dar lugar a inducción (41) o inhibición enzimática a nivel del CYD2D6 (antieméticos como la metoclopramida, antidepresivos como fluoxetina o paroxetina, o antiarrítmicos como la quinidina).

A nivel de los estudios de eficacia, ha demostrado a nivel tanto experimental como en la fase de desarrollo clínico eficacia en modelos de dolor agudo (42) y en dolor crónico (43), ya sea en dolor neuropático (44) como en dolor secundario a artrosis. En dolor agudo, un estudio abierto multicéntrico (45) en el que se incluían pacientes de dolor agudo de distinta etiología comunicaron que más del 80 % de los pacientes tuvieron eficacia sin efectos adversos graves tras una administración parenteral de tramadol. En los años 90 se comparó la eficacia de tramadol vs. otros opioides y antiinflamatorios en dolor agudo postoperatorio. Existe mucha literatura de su uso en distintos modelos de dolor agudo.

En un metanálisis de Moore (46) en 1997, donde se incluyeron 3.453 pacientes postquirúrgicos de 9 ensayos clínicos de dolor postquirúrgico y 9 ensayos de dolor postextracción dentaria (1-486 con tramadol/695 placebo), tomando como variables principales el alivio del dolor a las 6 horas (TOTPAR) , NNT (con un intervalo de confianza del 95 % y el beneficio relativo (intervalo de confianza 95 %), se encontró que en todos los ensayos clínicos tramadol tenía mayor superioridad analgésica que placebo, con un claro efecto dosis-respuesta para tramadol. El NNT para tramadol 100 mg fue de 4,6 (3,6-6,4) (Tabla II). Los efectos secundarios que se han comunicado son fundamentalmente dolor de cabeza, del área gastrointestinal como náusea y vómitos,

presencia de mareos y somnolencia.

Tramadol se ha constituido como un fármaco de uso común en las pautas de analgesia en dolor agudo de moderado a severo. Posteriormente la búsqueda de combinaciones de fármacos con diferente afinidad receptorial y que puedan tener un efecto sinérgico, bien sea para eficacia analgésica como para tolerabilidad, ha llevado al desarrollo de dos combinaciones con tramadol: una con paracetamol y otra con dexketoprofeno trometamol.

Tramadol en combinación con paracetamol

Las revisiones sistémicas han demostrado que los opioides menores, como tramadol, son menos eficaces que los opioides mayores o los antiinflamatorios cuando se dan en dosis únicas en el dolor moderado posquirúrgico. En otros estudios, el añadir paracetamol a tramadol ha demostrado que es más eficaz que los dos componentes solos por separado, y presenta un inicio de acción más precoz (47). En un metanálisis (48) donde se analizaron 7 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlado con placebo de tramadol con paracetamol (dosis tramadol 75 o 112,5 mg y dosis de paracetamol 650 o 975 mg) con dolor moderado-severo, se valoraron la suma de la intensidad de dolor y el alivio del dolor a las 6 y a las 8 horas, además de la valoración global del efecto a las 8 horas y el cálculo del NNT. Los resultados fueron que la combinación de tramadol y paracetamol obtuvo menores NNT (por tanto mejores) que los compuestos por separado, y presentaron también eficacia comparada a ibuprofeno 400 mg. Los efectos secundarios (49) fueron similares a los de los compuestos por separado, y no hubo un efecto aditivo de toxicidad. Entre las conclusiones que aportan los autores es que puede tener una utilidad en pacientes ancianos o en aquellos grupos que no toleren un antiinflamatorio.

En distintos modelos de cirugía incluyendo cirugía cardíaca (50), la combinación de tramadol con paracetamol ha demostrado un ahorro del uso de opioides al usarse conjuntamente con PCA de morfina. En el modelo anteriormente estudiado de cirugía de by-pass coronario los autores relatan una mejoría del 50 % del dolor con menor consumo de morfina en PCA.

En nuestro medio las dosis comercializadas de la combinación de tramadol/paracetamol son: 37,5 mg/325 mg o la última en aparecer es 75 mg/650 mg. Desde su introducción en el mercado se han usado mucho para dolor agudo de múltiple etiología, con gran eficacia y buena tolerabilidad, incluyendo poblaciones de difícil manejo, como los ancianos.

Tramadol en combinación con dexketoprofeno trometamol

Tramadol en combinación con dexketoprofeno trometamol (DT) es una combinación analgésica en una misma presentación farmacéutica que se ha indicado en dolor moderado-intenso (51). El dexketopreno es un antiinflamatorio no esteroideo de acción periférica que tiene como característica ser de inicio rápido. La sal de trometamol permite una disolución y absorción rápida mejorando el perfil temporal de acción. Su duración analgésica es de alrededor de 4-5 horas. La combinación de un agente de acción central como tramadol y de uno periférico tiene un efecto aditivo para analgesia sin aumento de los efectos adversos. En los estudios previos donde se buscaba la combinación de dosis, se ensayaron cuatro combinaciones de tramadol/DT frente a placebo, y se encontró que la combinación de dexketoprofeno (52) 25 mg más tramadol 75 mg por vía oral era la dosis óptima de combinación. En una revisión de Cochrane (53), en el que se revisó la eficacia de la combinación de tramadol/DT como dosis única en dolor postoperatorio, se analizaron tres estudios que englobaron unos 748 pacientes y se concluye que es más eficaz que placebo con un NNT de 3. Hubo 744 pacientes para la comparación de DT 25/75 contra DT 25 mg solo, y 741 pacientes para la comparación de DT 25/75 contra tramadol 75 mg o 100 mg solo. La combinación de DT/T presentó de forma significativa mejor eficacia que cualquiera de los dos compuestos por separado. La analgesia de, al menos, un 50 % conseguida con una dosis única de DT/T fue del 66 % vs. el 32 % que se consiguió con placebo y vs. DT solo del 53 %, lo que proporciona un NNT de 7,6 (95 % CI 5-6,9). Los efectos secundarios fueron pocos, y posiblemente menores que con las dos moléculas por separado, pero este último dato debido a la evidencia se debe valorar con cautela. Se ha ensayado en modelos de dolor postoperatorio osteoarticular (54) y dolor visceral (Moore y cols.

2016) y en ambos se ha comportado mejorando la eficacia analgésica de las dos moléculas aisladas. En un estudio (55) en el que se valoró el efecto sostenido sobre la intensidad del dolor más allá de las 56 horas desde la primera dosis al administrar DT/T 25/75, se observó que presentaba un bajo NNT para, al menos, 50 % del máximo TOTPAR en las seis primeras horas, una larga duración y un inicio rápido de la acción, y una baja proporción de pacientes que recibieron medicación de rescate. Además, como dato a tomar en cuenta de este estudio, es la baja tasa de efectos secundarios (6,5 %) siendo los más frecuentes náuseas (2,3 %), vómitos (3,4 %), mareos (1,8 %) y somnolencia (0,5 %) y siendo estos considerados la mayor parte leves.

El uso de combinaciones de fármacos a dosis fijas, en concreto tramadol y dexketoprofeno trometamol, proporciona mejor analgesia asociada a baja toxicidad en pacientes con dolor agudo moderado severo y administrado de forma oral. Es un fármaco a tener en cuenta al valorar la calidad analgésica y la autonomía de los pacientes con dolor agudo.

TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO EN LA EDAD AVANZADA

Los pacientes adultos de edad geriátrica son cada vez más numerosos en nuestras poblaciones occidentales envejecidas. Con el aumento de la edad aumenta la probabilidad de padecer dolor, tanto agudo como crónico. Dentro del dolor agudo, y el postquirúrgico (56) supone un tanto por cierto muy importante del dolor agudo de estos pacientes, la probabilidad de un paciente anciano de someterse a tratamiento quirúrgico es de cuatro veces superior a un adulto joven.

A pesar de que el manejo del dolor de un adulto de edad avanzada (o adulto mayor) es similar al de un adulto, es decir, escalonando las medidas de analgesia desde el uso de fármacos no opioides, opioides débiles y, por último, opioides fuertes y combinado cada escalón si fuese necesario con medicación complementaria, existen diferentes cuestiones que pueden afectar en el correcto manejo de este, como pueden ser la comorbilidad general y la fragilidad, la labilidad neurológica, los problemas sociales y las alteraciones en la farmacocinética. No solo nos encontramos con cambios fisiológicos, sino de comunicación efectiva, tanto a la hora de manifestar el dolor como

por parte de los profesionales de adquirir en la anamnesis y exploración información de los procesos dolorosos que pueden presentar los pacientes ancianos e incluso minimizar el impacto que tiene sobre estos pacientes, es la conocida como la “presbialgesia”. Además contribuyen otros factores, como puede ser el cumplimiento terapéutico en pacientes polimedcados, la posibilidad de interacciones farmacológicas relevantes y la presencia de efectos adversos que limita su uso.

Si comparamos los adultos mayores (57) con los adultos jóvenes, los primeros tienen reservas fisiológicas limitadas y mecanismos de compensación menos efectivos que les permitan lidiar con los efectos adversos de los medicamentos. Los cambios son progresivos y tienen un factor individual importante. Los cambios fisiopatológicos más importantes en relación con el dolor agudo incluyen la disminución del gasto cardiaco, la disminución de la masa muscular y aumento de la grasa corporal total, la reducción de las proteínas plasmáticas y los cambios en el volumen (58) plasmático, la alteración de la función renal y hepática, la reducción del flujo cerebral y del volumen cerebral, y la pérdida de la eficiencia de varios mecanismos homeostáticos. Los cambios, en lo que se refiere a la masa muscular y grasa, afecta a la distribución de los fármacos y a su eliminación, al igual como pueden verse alteradas ante la disfunción hepática y renal. Aquellos fármacos que presentan una fijación a proteínas van a estar claramente alterados (antinflamatorios y antiepilépticos). Los fármacos lipofílicos como lidocaína y fentanilo pueden tener aumentada la duración de su efecto. Los fármacos solubles en agua se distribuyen de forma menos eficiente y alcanzan concentraciones plasmáticas más elevadas a dosis equianalgésicas, que se suele traducir en un aumento de los efectos adversos. Aquellos fármacos con primer paso hepático significativo pueden presentar más secundarismos. No existen reglas específicas pero sí la posibilidad de generales: empezar despacio y continuar despacio, iniciar y monitorizar y si es posible prevenir los efectos adversos.

Otro de los problemas a tener en cuenta es la evaluación del dolor en el anciano, para lo cual no solo nos debemos guiar por los cuestionarios y escalas generales, sino por los adaptados a las condiciones fisiológicas de los pacientes y el uso de escalas comportamentales. Se recomienda en la anamnesis valorar no solo el área sensorial afecta, sino también su impacto emocional, funcional, las alteraciones en el sueño, las

creencias y actitudes frente al dolor, los mecanismos para hacer frente al dolor y, sobre todo, las expectativas y recursos con los que cuenta tanto materiales como personales.

A la hora de planificar un tratamiento para el dolor agudo del paciente debemos conjugar tratamientos farmacológicos como no farmacológicos. A continuación, en la Tabla III, se describen los tratamientos más frecuentes en ancianos y el balance de ventajas y consideraciones en su uso en la población anciana. Las recomendaciones más específicas para el dolor agudo postoperatorio en los ancianos incluyen la implementación de regímenes multimodales, atención al momento preoperatorio (59), la monitorización tanto de la eficacia como de la toxicidad, la adaptación de la analgesia para la deambulaci3n y la mejoría funcional (60), teniendo en cuenta siempre las premisas fisiopatogénicas que se dan en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Helander EM, Menard BL, Harmon CM, Homra BK, Allain AV, Bordelon GJ, et al. Multimodal analgesia, current concepts and acute pain considerations. *Curr Pain Headache Rep* 2017);21(1):3. DOI: 10.1007/s11916-017-0607-y.
2. Raffa RB, Pergolizzi JV, Tallarida RJ. The determination and application of fixed-dose analgesic combinations for treating multimodal pain. *J Pain* 2010;11(8):701-9. DOI: 10.1016/j.jpain.2009.12.010.
3. Varrassi G, Hanna M, Macheras G, Montero A, Montes Pérez A, Meissner W, et al. Multimodal analgesia in moderate to severe pain: a role for a new fixed combination of dexketoprofen and tramadol. *Curr Med Res Opi* 2017;33(6):1165-73. DOI: 10.1080/03007995.2017.13100.
4. Garimella V, Cellini C. Postoperative pain control. *Clin Colon Rectal Surg* 2013;26(3):191-6. DOI: 10.1055/s-0033-1351138.
5. Ginsberg B, Sinatra RS, Adler LJ, Crews JC, Hord AH, Laurito CE, et al. Conversion to oral controlled-release oxycodone from intravenous opioid analgesic in the postoperative setting. *Pain Med* 2003;4(1):31-8.

6. Tzschentke TM, Christoph T, Kögel BY. The Mu-Opioid receptor agonist/noradrenaline reuptake inhibition (MOR_NRI) Concept in analgesia: the case of tapentadol. *CNS Drugs* 2014;28(4):319-29. DOI: 10.1007/s40263-014-0151-9.
7. Lee YK, Ko JS, Rhim HY, Lee EJ, Karcher K, Li H, et al. Acute postoperative pain relief with immediate release tapentadol: randomized, double blind, placebo-controlled study conducted in South Korea. *Curr Med Res Opin* 2014;30(12):2561-70. DOI: 10.1185/03007995.2014.954665.
8. Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, Kelly K, Okamoto A, Van Hove I, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig* 2010;30(8):489-505. DOI: 10.2165/11533440-000000000-00000.
9. Vinik A, Shapiro DY, Rauschkolb-Löffler C, Lange B, Karcher K, Pennett D, et al. Efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic, painful diabetic peripheral neuropathy: results of a phase 3, randomized-withdrawal, placebo controlled study. *J Pain* 2012;13(4):S72. DOI: 10.1016/j.jpain.2012.01.301
10. Knezevic NN, Tverdohle T, Knezevic I, Candido KD. Unique Pharmacology of tapentadol for treating acute and chronic pain. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* 2015;11(9):1475-92. DOI: 10.1517/17425255.2015.1072169.
11. NUCYNTA (tapentadol) immediate release oral tablets C-II 2013. Available from: <http://www.nucynta.com/assets/pdf/nucynta-pi.pdf> (Last Accessed 5 June 2015).
12. Stegmann JU, Weber H, Steup A, Okamoto A, Upmalis D, Daniels S. The efficacy and tolerability of multiple dose tapentadol immediate release for the relief of acute pain following orthopedic (bunionectomy) surgery. *Curr Med Res Opin* 2008;24(11):3185-96. DOI: 10.1185/03007990802448056.

13. Lee YK, Ko JS, Rhim HY, Lee EJ, Karcher K, Li H, et al. Acute postoperative pain relief with immediate release tapentadol: randomized, double blind, placebo-controlled study conducted in South Korea. *Curr Med Res Opin* 2014;30(12):2561-70. DOI: 10.1185/03007995.2014.954665.
14. Biondi D, Xiang J, Benson C, Etropolski M, Moskovitz B, Rauschkolb C. Tapentadol immediate release versus oxycodone immediate release for treatment of acute low back pain. *Pain Physician* 2013;16(3):E 237-46.
15. Kleinert R, Lange C, Steup A, Black P, Goldberg J, Desjardins P. Single dose analgesic efficacy of tapentadol in postsurgical dental pain: The results of a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2008;107(6):2048-55. DOI: 10.1213/ane.0b013e31818881ca.
16. Daniels S, Casson E, Stegmann JU, Oh C, Okamoto A, Rauschkolb C, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled phase 3 study of the relative efficacy and tolerability of tapentadol IR and oxycodone IR for acute pain. *Curr Med Res Opin* 2009;25(6):1551-61. DOI: 10.1185/03007990902952825.
17. Daniels SE, Upmalis D, Okamoto A, Lange C, Häeussler J. A randomized, double-blind, phase III study comparing multiple doses of tapentadol IR, oxycodone IR, and placebo for postoperative (bunionectomy) pain. *Curr Med Res Opin* 2009;25(3):765-76. DOI: 10.1185/03007990902728183.
18. Hartrick C, Van Hove I, Stegmann JU, Oh C, Upmalis D. Efficacy and tolerability of tapentadol immediate release and oxycodone HCl immediate release in patients awaiting primary joint replacement surgery for end-stage joint disease: a 10-day, phase III, randomized, double-blind, active- and placebo controlled study. *Clin Ther* 2009;31(2):260-71. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.02.009.
19. Staahl C, Christrup LL, Andersen SD, Arendt- Nielsen L, Drewes AM. A comparative study of oxycodone and morphine in a multi-modal, tissue-differentiated experimental pain model. *Pain* 2006;123(1-2):28-36.
20. Ordóñez GA, González BM, Espinosa AE. Oxycodone: a pharmacological and clinical review. *Clin Transl Oncol* 2007;9(5):298-307.
21. Cheung CW, Ching Wong SS, Qiu Q, Wang X. Oral oxycodone for acute postoperative pain: a review of clinical trials. *Pain Physician* 2017;20(2S):SE33-

SE52.

22. Fanelli G, Ghisi D, Berti M, Troglio R, Ortu A, Consigli C, et al. Preoperative administration of controlled-release oxycodone as a transition opioid for total intravenous anaesthesia in pain control after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2008;22(10):2220-8. DOI: 10.1007/s00464-008-0026-6.
23. Singla N, Pong A, Newman K; MD-10 Study Group. Combination oxycodone 5 mg/ibuprofen 400 mg for the treatment of pain after abdominal or pelvic surgery in women: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled parallelgroup study. *Clin Ther* 2005;27(1):45-57.
24. Daniels SE, Spivey RJ, Singla S, Golf M, Clark FJ. Efficacy and safety of oxycodone HCl/niacin tablets for the treatment of moderate-to-severe postoperative pain following bunionectomy surgery. *Curr Med Res Opin* 2011;27(3):593-603. DOI: 10.1185/03007995.2010.548291.
25. Rajpal S, Gordon DB, Pellino TA, Strayer AL, Brost D, Trost GR, et al. Comparison of perioperative oral multimodal analgesia versus IV PCA for spine surgery. *J Spinal Disord Tech* 2010;23(2):139-45. DOI: 10.1097/BSD.0b013e3181cf07ee.
26. Korn S, Vassal TC, Kotey PN, Fricke JR. Comparison of rofecoxib and oxycodone plus acetaminophen in the treatment of acute pain: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study in patients with moderate to severe postoperative pain in the third molar extraction model. *Clin Ther* 2004;26(5):769-78.
27. Kampe S, Warm M, Kaufmann J, Hundegger S, Mellinshoff H, Kiencke P. Clinical efficacy of controlled-release oxycodone 20 mg administered on a 12-h dosing schedule on the management of postoperative pain after breast surgery for cancer. *Curr Med Res Opin* 2004;20(2):199-202.
28. Davis KM, Esposito MA, Meyer BA. Oral analgesia compared with intravenous patient-controlled analgesia for pain after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(4):967-71.
29. McDonnell NJ, Paech MJ, Browning RM, Nathan EA. A randomised comparison of regular oral oxycodone and intrathecal morphine for post-caesarean analgesia. *Int J Obstet Anesth* 2010;19(1):16-23. DOI: 10.1016/j.ijoa.2009.03.004.

30. Ho HS. Patient-controlled analgesia versus oral controlled-release oxycodone - are they interchangeable for acute postoperative pain after laparoscopic colorectal surgeries? *Oncology* 2008;74(Supl. 1):61-5. DOI: 10.1159/000143221.
31. Ruetzler K, Blome CJ, Nabecker S, Makarova N, Fischer H, Rinoesl H, et al. A randomized trial of oral versus intravenous opioids for treatment of pain after cardiac surgery. *J Anesth* 2014;28(4):580-6. DOI: 10.1007/s00540-013-1770-x.
32. Lamplot JD, Wagner ER, Manning DW. Multimodal pain management in total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *J Arthroplasty* 2014;29(2):329-34. DOI: 10.1016/j.arth.2013.06.005.
33. Stessel B, Theunissen M, Fiddelers AA, Joosten EA, Kessels AG, Gramke HF, et al. Controlled-release oxycodone versus naproxen at home after ambulatory surgery: A randomized controlled trial. *Curr Ther Res Clin Exp* 2014;76:120-5. DOI: 10.1016/j.curtheres.2014.10.001.
34. Hohwü L, Akre O, Bergenwald L, Törnblom M, Gustafsson O. Oral oxycodone hydrochloride versus epidural anaesthesia for pain control after radical retropubic prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40(3):192-7.
35. Blumenthal S, Min K, Marquardt M, Borgeat A. Postoperative intravenous morphine consumption, pain scores, and side effects with perioperative oral controlled-release oxycodone after lumbar discectomy. *Anesth Analg* 2007;105(1):233-7.
36. Santoso JT, Ulm MA, Jennings PW, Wan JY. Multimodal pain control is associated with reduced hospital stay following open abdominal hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;183:48-51. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.10.007.
37. Kehlet H, Wilmore DW. Evidencebased surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg* 2008;248(2):189-98. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31817f2c1a.
38. Bravo L, Mico JA, Berrocoso E. Discovery and development of tramadol for the treatment of pain. *Expert Opinion on Drug Discovery* 2017;12(12):1281-91. DOI: 10.1080/17460441.2017.1377697.
39. Miotto K, Cho AK, Khalill MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R. Trends in tramadol: pharmacology, metabolism and misuse. *Anesth Analg* 2017;124 (1):44-51.

40. Stamer UM, Musshoff F, Kobilay M, Madea B, Hoeft A, Stuber F. Concentrations of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82(1):41-7.
41. Saarikoski T, Saari TI, Hagelberg NM, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Scheinin M, et al. Rifampicin markedly decreases the exposure to oral and intravenous tramadol. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(6):1293-301. DOI: 10.1007/s00228-012-1460-x.
42. Sonis J. Tramadol for acute pain: a review of the evidence. *Am Fam Physician* 2005;72(10):1964.
43. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD004959. DOI: 10.1002/14651858.CD004959.pub4.
44. Duehmke RM, Hollingshead J, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003726.
45. Schenck EG, Arend I. The effect of tramadol in an open clinical trial (author's transl). *Arzneimittelforschung* 1978;28(1a):209-12.
46. Moore RA, McQuay HJ. Single-patient data meta-analysis of 3453 postoperative patients: oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. *Pain* 1997;69(3):287-94.
47. [Schug SA](#). Combination analgesia in 2005 - a rational approach: focus on paracetamol-tramadol. *Clin Rheumatol* 2006;25(Suppl 1):S16-21.
48. Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 2002;23(2):121-30.
49. [McQuay H](#), [Edwards J](#). Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2003;28:19-22.
50. [Altun D](#), [Çınar Ö](#), [Özker E](#), [Türköz A](#). The effect of tramadol plus paracetamol on consumption of morphine after coronary artery bypass grafting. *J Clin Anesth* 2017;36:189-93. DOI: 10.1016/j.jclinane.2016.10.030.

51. Moore RA, McQuay HJ, Tomaszewski J, Raba G, Tutunaru D, Lietuviene N, et al. Dexketoprofen/tramadol 25 mg/75mg: randomised double-blind trial in moderate to severe acute pain after abdominal hysterectomy. *BMC Anesthesiology* 2016;16:9. DOI: 10.1186/s12871-016-0174-5.
52. Moore RA, Gay-Escoda C, Figueiredo R, Tóth-Bagi Z, Dietrich T, Milleri S, et al. Dexketoprofen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. *J Headache Pain* 2015;16:541. DOI: 10.1186/s10194-015-0541-5.
53. Derry S, Cooper TE, Philips T. Single fixed-dose oral dexketoprofen plus tramadol for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic reviews* 2016;9:CD012232.
54. McQuay HJ, Moore RA, Berta A, Gainutdinovs O, Fülesdi B, Porvaneckas N, et al. Randomized clinical trial of dexketoprofen/tramadol 25mg/75 mg in moderate-to-severe pain after total hip arthroplasty. *British Journal of Anaesthesia* 2016;116(2):269-76. DOI: 10.1093/bja/aev457.
55. Montero Matamala A, Bertolotti M, Contini MP, Guerrero Bayón C, Nizzardo A, Paredes Lario I, et al. Tramadol hydrochloride 75 mg/dexketoprofen 25 mg oral fixed dose combination in moderate to severe acute pain: sustained analgesic effect over a 56 h period in the postoperative setting. *Drugs Today (Barc.)* 2017;53(6):339-47. DOI: 10.1358/dot.2017.53.6.2636487.
56. Aubrun F, Marmion F. The elderly patient and postoperative pain treatment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21(1):109-27.
57. Falzone E, Hoffmann C, Keita H. Postoperative analgesia in elderly patients. *Drugs Aging* 2013;30(2):81-90. DOI: 10.1007/s40266-012-0047-7.
58. Macintyre PE, Upton RN, Ludbrook GL. Acute pain management in the elderly patient. In: Rowbotham DJ, Macintyre PE, editors. *Acute pain: clinical management*. London: Arnold; 2003. p. 117-36.
59. Kaye AD, Baluch A, Scott JT. Pain management in the elderly population: a review. *The Ochsner Journal* 2010;10(3):179-87.
60. Guidance on the management of pain in older people. Oxford University Press on behalf of the British Geriatrics Society. *Age and Ageing* 2013;42: 1-i57. DOI:

10.1093/ageing/afs200

Prepublicación

Tabla I. Ensayos clínicos en dolor agudo con tapentadol de liberación inmediata.

Autor	Tipo de estudio	n	Dosis Tapentadol IR y N de pacientes con tapentadol	Control activo	Placebo	Indicación
Stegmann y cols. (2008) (12)	Fase II, DB, R	269	Tapentadol IR 50, 100 mg n = 67, 68	Oxicodona 10 mg IR n = 67	Sí n = 67	Bunietomía unilateral metatarsal
Lee y cols. (2014) (13)	Fase III DB,R, MC	352	Tapentadol IR 50, 75 mg n = 121, 117	No	Sí n = 114	Bunietomía
Biondi y cols. (2013) (14)	Fase III DB, R, PG	585	Tapentadol IR 50, 75, 100 mg n = 287	Oxicodona IR 5, 10, 15 mg n = 287	No	Dolor lumbar agudo con radiculopatía
Kleiner y cols. (2008) (15)	Fase II DB, R	400	Tapentadol IR 25, 50, 75, 100, 200 mg n = 49, 50, 50, 48, 50	Morfina 60 mg Ibuprofeno 400 mg n = 51, 51	Sí n = 51	Cirugía dental
Daniels y cols. (2009) (16)	Fase III DB,R,PG, MC	901	Tapentadol IR 50,75 mg n = 275, 278	Oxicodona 10 mg IR n = 278	Sí n = 69	Bunietomía dolor agudo
Daniels y cols. (2009) (17)	Fase III DB,R	603	Tapentadol IR 50, 75, 100 mg n = 119, 120, 118	Oxicodona 15 mg IR n = 125	Sí n = 121	Bunietomía, dolor postoperatorio
Hartrick y cols. (2009) (18)	Fase III DB,R	659	Tapentadol IR 50, 75 mg n = 153, 166	Oxicodona 10 mg IR n = 171	Sí n = 169	Gonartrosis severa en espera de prótesis de rodilla

Traducción del original de N. N. Knezevic y cols.

TABLA II. Tramadol oral en dolor postoperatorio

	Mejora en la actividad	Mejora en el control	Beneficio relativo (95 % CI)	N
Codeína 60	99/649	63/656	1,6 (1,2-2,1)	1 (9 4 C
Tramadol 50	79/409	26/361	2,7 (1,8-4,1)	8 (6 1
Tramadol 75	90/281	37/282	2,4 (1,7-3,5)	5 (3 8
Tramadol 100	140/468	35/414	3,5 (2,5-5,0)	4 (3 6
Tramadol 150	135/279	37/282	3,7 (2,7-5,1)	2 (2 3
Paracetamol 650 más propoxifeno 100	114/316	40/322	2,9 (2,1-4,0)	4 (3 5
Aspirina® 650 más codeína 60	76/305	17/293	4,3 (2,6-7,1)	5 (4 7

Traducido de Moore RA, 1997.

Tabla III. Resumen de fármacos y técnicas para tratamiento dolor postoperatorio en pacientes ancianos

Fármaco o técnica	Ventajas	Desventajas	Comentario
Paracetamol	No cambios por edad, eficaz dolor leve o adyuvante otras cirugías		Bien tolerado
AINE	El más efectivo	Aumento de riesgo renal y cardiovascular, interacciones farmacológicas	Reducir dosis: 20-50 %, aumentar el intervalo terapéutico. Si el aclaramiento de creatinina < 50 ml/min puede ser una contraindicación
Tramadol		Náuseas, vómitos, sudoración. Alteraciones si polimorfismos CYD2D6	Si > 75 años aumentar el intervalo terapéutico
Codeína		Náuseas, vómitos y principalmente estreñimiento. Alteraciones si polimorfismos CYD2D6	Reducir la dosis un 50 %, aumentar el intervalo terapéutico
Morfina i.v.	Rapidez de titulación		
Morfina s.c.		Fluctuaciones de los niveles séricos	
Morfina PCA	Titulación muy eficaz	No puede usarse si disfunción cognitiva o imposibilidad física	Añadir agente antiemético sistémico
Morfina intratecal	100 mcg proporciona el mejor balance analgesia/efectos adversos en > 65 años	Analgesia limitada a unas pocas horas	Alternativa a la epidural. Efectos secundarios: retención urinaria, hipotensión o depresión respiratoria
Anestésicos locales	Efectivo para dolor postquirúrgico dinámico, mejora la rehabilitación	Aumenta la duración del bloqueo sensitivo y motor	
PCA (opioide + anestésico local)	Más eficaz que la PCA en cirugía mayor abdominal	Hipotensión, bloque motor, retención urinaria. No puede usarse si disfunción cognitiva o imposibilidad física	
Bloqueos nerviosos periféricos	Menos efectos secundarios que la PCA de opioides y anestésicos locales		Los catéteres perineurales mejoran la dosificación de los anestésicos locales y permiten prolongar la analgesia

Modificado de Falzone y cols., 2013.