

\* Corresponding author.

E-mail address: [mgandolfo.hflr@salud.madrid.org](mailto:mgandolfo.hflr@salud.madrid.org)  
(M. Gandolfo-Cano).

<https://doi.org/10.1016/j.semerng.2019.11.010>

1138-3593/ © 2020 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Analgesia multimodal y sinergia farmacológica en el manejo del dolor



### Multimodal analgesia and pharmacological synergy in pain management

Hemos leído con mucho interés el artículo de Samper Bernal D et al., en el que un panel multidisciplinar de 12 expertos en el manejo del dolor desarrolló 20 recomendaciones sobre el uso de la combinación paracetamol/tramadol (P/T) en pacientes con dolor moderado-intenso basadas en la mejor evidencia y experiencia<sup>1</sup>.

Sabemos que las combinaciones analgésicas son recomendadas por varias organizaciones internacionales, como la Organización Mundial de la Salud<sup>2</sup>. El principio científico que básicamente puede justificar la utilización de estas combinaciones farmacológicas a dosis fijas es la sinergia farmacológica. Podemos definir la sinergia como la acción conjunta de distintos medicamentos, de tal forma que el efecto total de ellos es mayor que la suma de los efectos tomados independientemente; es decir, el efecto resultante de la adición de 2 o más fármacos es superior a la suma de efectos que se obtendrían por separado. Podemos considerar 2 tipos de sinergia farmacológica: la sinergia aditiva y la sinergia de potenciación. Cuando tenemos 2 fármacos, A y B, consideramos sinergia aditiva si el efecto de A y B juntos es igual a los efectos de A y B administrados por separado. Cuando el efecto de A y B es superior al de A y B por separado hablamos de sinergia de refuerzo o sinergia de potenciación. Para poder hablar de una sinergia de potenciación debe darse la circunstancia de que la acción del agente B pueda aumentar el efecto máximo conseguible por el agente A aislado, cambiando la curva dosis-efecto. Pongamos algunos ejemplos: la asociación de 2 antiinflamatorios no esteroideos es sinergia aditiva, puesto que su efecto es la suma de las acciones de los fármacos por separado. Este tipo de sinergias son poco útiles porque puede conseguirse el mismo efecto incrementando la dosis de uno de ellos. Por el contrario, la combinación de P/T puede considerarse una sinergia de potenciación porque el efecto de ambos fármacos administrados a dosis fijas es superior al obtenible de uno de los 2 aumentando sus dosis individuales<sup>3</sup>. La ventaja más importante de las asociaciones a dosis fijas es la utilización de dosis inferiores y la mejora de la tolerancia en comparación con el aumento de las dosis de los fármacos que la componen si se utilizaran aisladamente.

Por otra parte, esta combinación de P/T constituye un claro ejemplo de analgesia multimodal. Así, el paracetamol es un analgésico cuyo mecanismo de acción no ha sido completamente dilucidado. Se cree que actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a nivel del sistema nervioso central (SNC), y que bloquea los impulsos dolorosos

a nivel periférico; mientras que el tramadol posee una acción farmacológica dual, ya que presenta actividad agonista sobre los receptores opiáceos centrales y bloquea la recaptación de las aminas sinápticas, concretamente inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina en el SNC y, de esta manera, impide la transmisión del dolor a través de la médula<sup>1</sup>.

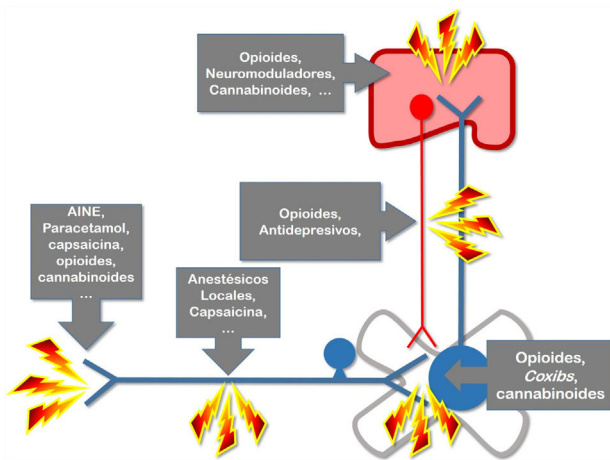
La analgesia multimodal tiene una gran importancia en el manejo del dolor. Sabemos que la mayor parte del dolor es de naturaleza multifactorial debido a su fisiología y fisiopatología. La información nociceptiva es transmitida a la médula espinal a través de al menos 2 tipos de neuronas aferentes primarias. Varias vías transmiten la señal a centros superiores en el SNC. Además, varias sustancias neuroquímicas están involucradas en la transducción, transmisión, modulación y percepción del dolor. Debido a esta naturaleza multifactorial del dolor es poco probable que un mecanismo analgésico monomodal permita tratar adecuadamente todo tipo de dolor. Parece más probable que una variedad de mecanismos de acción permita lograr un mayor alivio del dolor con una menor tasa de efectos adversos<sup>4</sup>. De este modo surge el concepto de analgesia multimodal, definida como el empleo simultáneo de distintas clases o modalidades de analgésicos que modulan diferentes vías de transmisión y receptores con el objetivo de proporcionar un mejor control del dolor (fig. 1)<sup>5,6</sup>.

Clásicamente este concepto surgió con la idea de proporcionar un control adecuado del dolor postoperatorio<sup>6</sup>, y este enfoque responde a la teoría de que fármacos con distintos mecanismos de analgesia pueden tener efectos sinérgicos en la prevención o tratamiento del dolor cuando se utilizan en combinación<sup>7</sup>. La analgesia multimodal aúna la efectividad de los fármacos individuales en dosis óptimas, lo que maximiza la eficacia e intenta minimizar los efectos adversos<sup>4,8,9</sup>.

Por tanto, la justificación que subyace en el empleo de combinaciones de fármacos para el tratamiento del dolor se fundamenta principalmente en 2 aspectos<sup>8</sup>:

- Los fármacos en monoterapia no siempre proporcionan un alivio satisfactorio del dolor. Por ello, combinar fármacos que actúan sobre receptores distintos y a través de diferentes mecanismos de transmisión del dolor puede mejorar el alivio del dolor.
- Los fármacos en monoterapia que proporcionan un alivio satisfactorio del dolor en ocasiones causan, al mismo tiempo, efectos adversos inaceptables. Las combinaciones pueden permitir la reducción en la dosis de cada fármaco para conseguir el mismo efecto analgésico con una menor incidencia de reacciones adversas.

En la práctica clínica cada vez es más común el uso de combinaciones de analgésicos, tanto a dosis fijas como en



**Figura 1** Neurofisiología del dolor. Fundamentos de la analgesia multimodal.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; Coxibs: inhibidores de la ciclooxigenasa tipo 2.

Entre el lugar donde se produce la agresión tisular y la percepción de dicho daño se producen una serie de procesos neurofisiológicos, que colectivamente se denominan nocicepción: transducción, transmisión, modulación y percepción.

Transducción: proceso por el cual el estímulo nocivo periférico se transforma en un estímulo eléctrico; Transmisión: propagación del impulso nervioso hasta los nervios sensoriales del SNC; Modulación: capacidad que tienen los sistemas analgésicos endógenos de modificar la transmisión del impulso nervioso, fundamentalmente inhibiendo en las astas posteriores de la médula; Percepción: proceso final en el que los 3 primeros interactúan con una serie de otros fenómenos individuales, creando la experiencia subjetiva y emocional denominada dolor.

Fuente: Imagen cortesía de Carlos Goicoechea García.

dosis adaptadas según las necesidades. Bajo una estrecha vigilancia y con un cumplimiento diligente del paciente, las dosis *ad-hoc* pueden proporcionar una terapia personalizada. No obstante, el inconveniente inevitable que se asocia a la administración de dosis adaptadas según las necesidades, es decir, la dificultad de mantener la relación de dosis en el intervalo óptimo, limita la utilidad más generalizada de esta estrategia debido a los malos índices de interacción, el aumento de los acontecimientos adversos y el desánimo que genera el ajuste de la dosis realizado por el propio paciente. En cambio, las combinaciones a dosis fijas producen un efecto clínico reproducible más regular<sup>4</sup>.

## Bibliografía

1. Samper Bernal D, Alvarado Bonilla A, Cánovas L, Carregal A, Fernández Sánchez SP, González Mesa JM, et al. Documento de consenso sobre el uso de la combinación paracetamol/tramadol en pacientes con dolor moderado-intenso. *Semerger*. 2019;45:52-62.
2. Cancer pain relief. World Health Organization Office of Publications. Ginebra: OMS; 1996 [consultado 21 Dic 2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37896/9241544821.pdf;jsessionid=6950AA1A064E321707C9E2881BA70E0A?sequence=1>.
3. Montero A. ¿Está justificada la combinación de analgésicos? *Rev Soc Esp Dolor*. 2017;24:57-8.
4. Raffa RB, Pergolizzi JV Jr, Tallarida RJ. The determination and application of fixed-dose analgesic combinations for treating multimodal pain. *J Pain*. 2010;11:701-9.
5. Cuomo A, Bimonte S, Forte CA, Botti G, Cascella M. Multimodal approaches and tailored therapies for pain management: The trolley analgesic model. *J Pain Res*. 2019;12:711-4.
6. Tornero Tornero C, Fernández Rodríguez LE, Orduña Valls J. Analgesia multimodal y anestesia regional. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2017;64:401-5.
7. Bhatia A, Buvanendran A. Anesthesia and postoperative pain control-multimodal anesthesia protocol. *J Spine Surg*. 2019;5 Suppl 2:S160-5.
8. Curatolo M, Svetcic G. Drug combinations in pain treatment: A review of the published evidence and a method for finding the optimal combination. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2002;16:507-19.
9. Ortiz MI, Molina MA, Arai YC, Romanò CL. Analgesic drugs combinations in the treatment of different types of pain. *Pain Res Treat*. 2012;2012:612519.

A. Alcántara Montero<sup>a,b,\*</sup>, S. Balsalobre Góngora<sup>b,c</sup>, D.M. Narganes Pineda<sup>b,d</sup> y B. Blanco Polanco<sup>b,d</sup>

<sup>a</sup> Centro de Salud Manuel Encinas, Consultorio de Malpartida de Cáceres, Cáceres, España

<sup>b</sup> Miembros del Grupo de Trabajo de Dolor de SEMERGEN

<sup>c</sup> Centro de Salud Plaza de Argel, Cáceres, España

<sup>d</sup> Centro de Salud Huerta del Rey, Valladolid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [a.alcantara.montero@hotmail.com](mailto:a.alcantara.montero@hotmail.com) (A. Alcántara Montero).

<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.01.005>

1138-3593/ © 2020 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.