

## ESTADO DEL ARTE SOBRE LAS COMBINACIONES ANALGÉSICAS



### 1. ¿Qué es la analgesia multimodal?

#### 1.1 De la terapia monomodal a la multimodal

La mayoría de los cuadros dolorosos son de naturaleza multifactorial debido a la anatomía y fisiología de la transmisión del dolor.

En adición, muchos neurotransmisores participan en la detección, conducción, modulación o prolongación de la sensación o percepción del dolor. Por tanto, no todo el dolor es igual y comprender la etiología es fundamental para elegir un analgésico.

Debido a la naturaleza multifactorial del dolor, es poco probable que un tratamiento monomodal consiga un alivio completo. Además, los fármacos en monoterapia en ocasiones causan efectos adversos inaceptables. Las combinaciones pueden permitir la reducción en la dosis de cada fármaco para conseguir un efecto analgésico con menor incidencia de reacciones adversas. De los analgésicos comúnmente disponibles, la mayoría tienen mecanismos de acción predominantemente monomodales (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Analgésicos con mecanismos de acción predominantemente monomodales:

Clase farmacológica	Mecanismo de acción	Limitaciones
AINE	Inhibición de la ciclooxigenasa (COX)	Gastrolesividad (úlceras, sangrado) Toxicidad renal y cardiovascular
Paracetamol	Desconocido	Hepatotoxicidad
Opioides	Agonistas receptores opioides (mu, kappa, delta)	Efectos gastrointestinales y del sistema nervioso central Tolerancia

Así, la estrategia óptima para el control del dolor agudo consiste en una terapia multimodal con el objetivo de:

- **Aumentar la eficacia.**
- **Reducir los efectos adversos de la terapia.**
- **Minimizar la necesidad de un solo medicamento** (como los opioides).

La terapia multimodal = mejor efecto analgésico con un menor riesgo de eventos adversos.

## 1.2 Definición de analgesia multimodal

El uso de las combinaciones farmacológicas que buscan efectos similares es común en la medicina. Por ejemplo: tratamientos de quimioterapia, antihipertensivos, antibióticos, etc. El objetivo habitualmente es tratar la enfermedad con fármacos que tienen **diferentes mecanismos de acción**.

Debido a que el dolor implica múltiples vías, el uso de una terapia multimodal en la analgesia resulta bastante racional. Por otro lado, el uso de dos medicamentos generalmente involucra una combinación con dosis más bajas de cada uno, **minimizando así los efectos adversos** que podrían estar asociados con dosis más altas de un solo fármaco.

Así bien, la **analgesia multimodal** puede definirse como **el uso de más de una clase farmacológica** de analgésicos dirigida a diferentes blancos terapéuticos con el objetivo de **disminuir el dolor, mejorar la analgesia**, y al mismo tiempo, **reducir los efectos adversos** individuales.

La analgesia multimodal considera fármacos con diferentes mecanismos de acción y a dosis más bajas.

La Sociedad Americana de Anestesiología recomienda el tratamiento del dolor agudo mediante un enfoque multimodal siempre que sea posible, esta recomendación está alineada a la guías de práctica clínica para el manejo del dolor postoperatorio de la Sociedad Americana del Dolor, indicando que la terapia multimodal a través del efecto aditivo o sinérgico producen un alivio del dolor más eficaz en comparación con las intervenciones de modalidad única.

## 1.3 ¿Qué es el efecto aditivo y sinérgico?

Antes de proseguir a la evidencia de la analgesia multimodal es importante conocer algunos conceptos, ya que además de los opioides, los fármacos con diferentes mecanismos de acción que se dirigen a las vías del dolor, producen efectos **aditivos y/o sinérgicos** y a menudo la combinación de fármacos se describe como “aditivo”. La acción combinada exagerada se denomina “supraditivo”, mientras que la acción reducida se llama “subaditivo”.

Para comprender un poco mejor estos conceptos es importante entender que la capacidad de un fármaco para alterar los efectos de otro, produciendo así un efecto diferente, se encuentra con frecuencia y, a menudo, se espera durante la terapia farmacológica. Las interacciones farmacológicas pueden ser farmacocinéticas o farmacodinámicas de origen y pueden producir **efectos beneficiosos, adversos o tóxicos**.

Es decir, no todas las interacciones pueden ser buenas, hay que encontrar la combinación perfecta.

### Efecto aditivo

Ocurre cuando los efectos de un fármaco son simplemente aditivos a los de otro medicamento, es decir, se suman. Por ejemplo, si se mezclan y administran dos fármacos que producen analgesia, la analgesia generada es la suma de la actividad analgésica individual de cada fármaco.

### Efecto supraditivo o sinergia positiva

La sinergia ocurre cuando una combinación de dos o más fármacos produce una respuesta mayor de lo esperado (es decir, mayor que la suma de sus efectos individuales) (**Figura 1**). Este sinergismo se puede esperar con fármacos que actúan mediante diferentes mecanismos de acción. Varias combinaciones de fármacos (Ej. AINE + opioides, **[Ver Ejemplos de analgesia multimodal]**, opioides + agonistas  $\alpha 2$ , opioides + anestésicos locales) frecuentemente demuestran efectos sinérgicos.

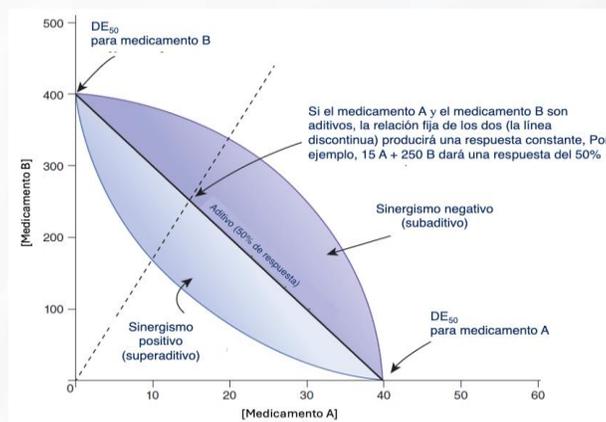
**Estas combinaciones son la base de muchas terapias multimodales.**

No es lo mismo  $3+3=6$  que  $3 \times 3=9$ . La analgesia multimodal no solo es sumar, ¡es potencializar!

### Efecto subaditivo o sinergia negativa

Los fármacos utilizados en combinación también pueden demostrar sinergismo negativo o efectos subaditivos, donde la eficacia de la combinación de fármacos es menor de lo que se esperaría si los efectos se sumaran (**Figura 1**); este efecto ocurre cuando un fármaco interfiere con la acción del otro para disminuir su efecto, por ejemplo, aumentando su degradación o acelerando la regulación de sus receptores.

**Figura 1.** Isoblograma: representación gráfica sobre el sinergismo positivo o negativo.



Los isoblogramas son un método utilizado para determinar si las combinaciones de medicamentos son aditivas, supraditvas o subaditivas.

- Las dosis efectivas 50 (DE<sub>50</sub>) para dos fármacos se representan en los ejes X y Y (medicamento A y medicamento B, respectivamente). La DE<sub>50</sub> es la dosis que produce el efecto deseado en el 50% de la población.
- La línea intermedia que conecta ambas DE<sub>50</sub> es la línea de aditividad: una dosis de medicamento A que produce un efecto del 25% y una dosis de medicamento B que produce un efecto del 25% debe producir un efecto del 50%.
- Si dosis más bajas de lo previsto producen un efecto del 50%, la combinación de los medicamentos es supraditva o sinérgica (curva inferior); si se requieren dosis más altas para producir un efecto del 50%, entonces los medicamentos tienen un efecto subaditivo (curva superior).

#### 1.4 Ejemplos de analgesia multimodal

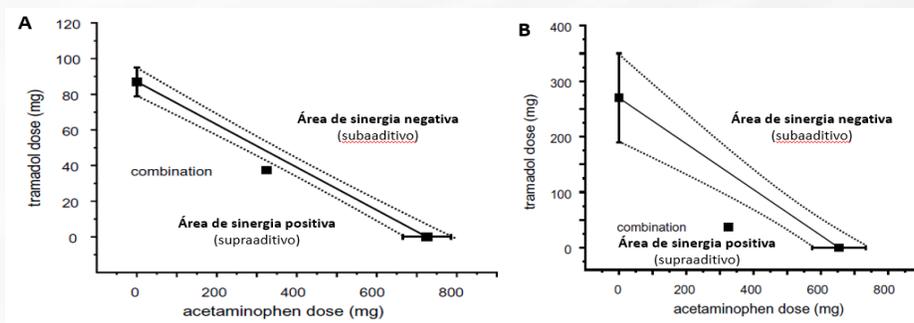
Una revisión completa de la evidencia clínica de las combinaciones analgésicas específicas queda fuera del objetivo de este manual; no obstante, es importante conocer algunas formulaciones analgésicas que han demostrado sinergia.

#### Tramadol + paracetamol

En dosis fija es un fármaco multimodal de acción rápida y duración más prolongada, es un analgésico eficaz y generalmente bien tolerado en pacientes con dolor moderado a severo, el cual fue evidenciando en varios estudios clínicos bien diseñados. Por último, la administración conjunta ha demostrado ser eficaz para aliviar el dolor en los pacientes.

Por ejemplo, en un modelo de dolor realizado en adultos, se analizó el efecto en la reducción del dolor con paracetamol 650 mg, tramadol 75 mg o la combinación de paracetamol 325 mg + tramadol 37.5 mg, observándose que la combinación de ambos analgésicos a la mitad de la dosis condujo a un efecto supraditvo en la reducción del dolor (Figura 2).

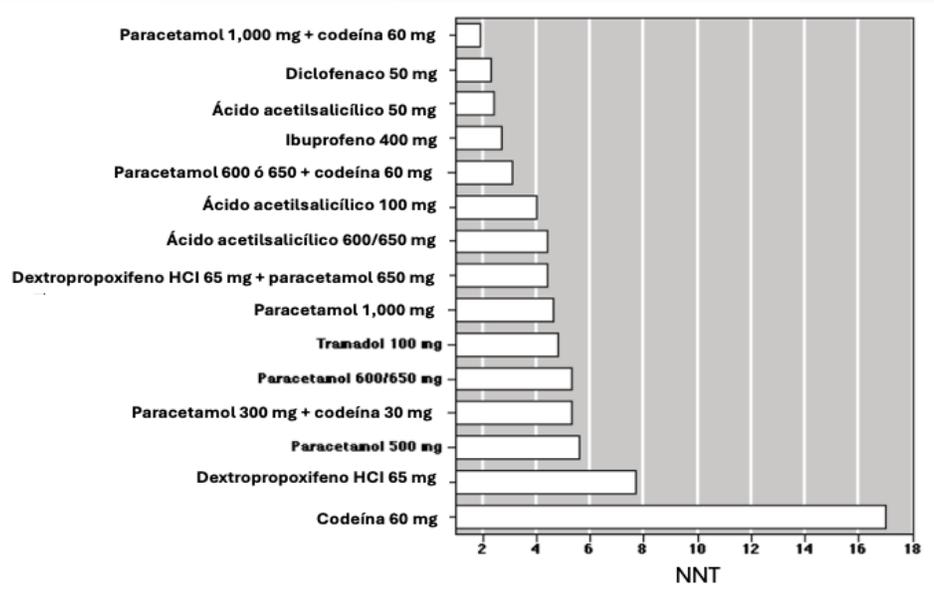
**Figura 2.** Análisis isoblográfico paracetamol + tramadol: reducción de dolor (A) y efecto antihiperalgésico (B).



### Codeína + paracetamol

Otro ejemplo es la combinación de codeína (un opioide débil) a una concentración de 600 mg con paracetamol (1 g). Como puede observarse en la **Figura 3** el NNT de la monoterapia con codeína 60 mg alcanza un valor por arriba de 16. No obstante, al combinarlo con paracetamol se puede observar un NNT por debajo de 2, valor que no se alcanza ni siquiera con el paracetamol 1 g u otros fármacos como diclofenaco.

**Figura 3.** Número necesario a tratar para analgésicos orales, 50% en el alivio del dolor moderado a severo postquirúrgico.



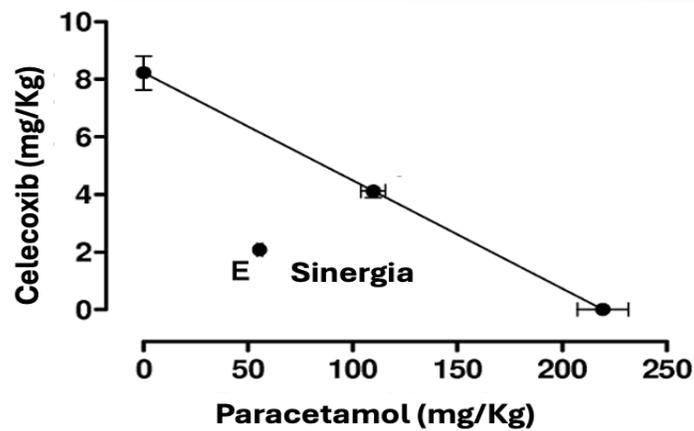
**Las combinaciones aumentan la eficacia de los componentes por separado.**

### Paracetamol + celecoxib

Un modelo experimental de dolor agudo demostró que la combinación de paracetamol y celecoxib en cantidades específicas genera una potenciación o sinergia analgésica, esto quiere decir, que se necesitan dosis significativamente más pequeñas para alcanzar determinado nivel de efecto analgésico (**Figura 4**).

Se ha encontrado que una combinación de entre 375 a 500 mg de paracetamol y de entre 75 a 100 mg de celecoxib genera efectos analgésicos superiores a los efectos alcanzados en dosis convencionales de los ingredientes activos empleados por separado.

**Figura 4.** Isoblograma para la combinación de paracetamol y celecoxib.

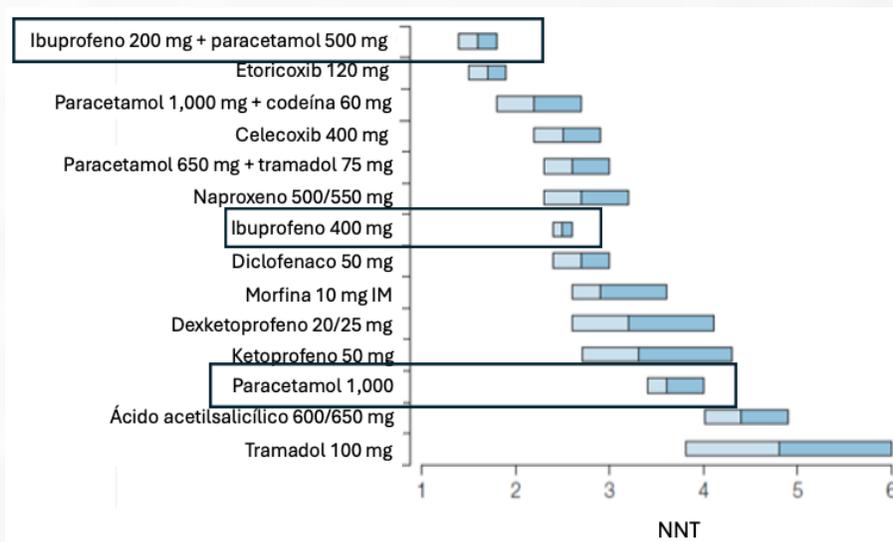


### Paracetamol + ibuprofeno

Otro ejemplo es la combinación de paracetamol a una concentración de 500 mg con ibuprofeno (200 mg). Como puede observarse en la **Figura 5** el NNT de la monoterapia con paracetamol a una dosis de 1 g alcanza un valor por arriba de 3. Sin embargo, al combinarlo con ibuprofeno a menor dosis se puede observar un NNT por debajo de 2, valor que no se alcanza con ibuprofeno 400 mg, en monoterapia.

**La combinación de ibuprofeno 200 mg + paracetamol 500 mg logra una mayor eficacia analgésica vs los fármacos en monoterapia.**

**Figura 5.** Número necesario de pacientes a tratar (NNT) para alcanzar 50% de alivio del dolor en 6 horas.



### 1.5 Beneficios de la analgesia multimodal

¿Es posible administrar los fármacos por separado sobre todo en aquellos casos que tienen un comportamiento farmacocinético diferente? Sí, esto es posible; no obstante, la conveniencia de tomar un solo medicamento vale la pena, especialmente en pacientes con condiciones subyacentes, por ejemplo adultos mayores que toman muchos medicamentos, o aquellos con un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal secundaria, AINE.

Más beneficios a continuación...

- ✓ **Dosis más bajas:** recordar que la analgesia multimodal generalmente involucra una combinación con dosis más bajas de cada medicamento, minimizando así los efectos adversos que podrían estar asociados con dosis más altas de un solo fármaco.
- ✓ **Las combinaciones como una necesidad:** los analgésicos combinados son una alternativa real y necesaria. A partir de una revisión sistemática (1.5 millones de pacientes) se estimó que el riesgo de morir por problemas gastrointestinales después de al menos dos meses de tratamiento con un AINE fue de 1 en 1,200, en contraste el riesgo de morir con dosis terapéuticas de algunas combinaciones, por ejemplo, con opioides, es insignificante.

#### Puntos clave

- La estrategia óptima para el control del dolor agudo consiste en una terapia multimodal con el objetivo de aumentar la eficacia, reducir los efectos adversos y minimizar la necesidad de un solo medicamento (como los opioides).
- La analgesia multimodal se define como el uso de más de una clase farmacológica de analgésicos dirigida a diferentes blancos terapéuticos, con el objetivo de mejorar el dolor, la analgesia y, al mismo tiempo, reducir los efectos adversos individuales.

#### Referencias:

1. Raffa RB, et al. The determination and application of fixed-dose analgesic combinations for treating multimodal pain. *J Pain*. 2010.;11 (8):701-9.
2. Alcántara-Montero A. et al. Analgesia multimodal y sinergia farmacológica en el manejo del dolor. *Medicina de Familia SEMERGEN*. 2020;46(4):284-285.
3. Edward RM. Approach to the management of acute pain in adults. 2023. UpToDate.
4. Schwenk ES, et al. Designing the ideal perioperative pain management plan starts with multimodal analgesia. *Korean J Anesthesiol*. 2018;71(5):345-352.
5. Helander EM, et al. Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(1):3.
6. Chou R, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional

- Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016;17(2):131-57.
7. Williams M. Drug Interactions, Analgesic Protocols and Their Consequences, and Analgesic Drug Antagonism. *Handbook of Veterinary Pain Management: Third Edition* 2015.
  8. Manning DR and Blumenthal DK. *Pharmacodynamics: Molecular Mechanisms of Drug Action. The pharmacological basis of therapeutics:14th Edition*, 2023.
  9. Toews ML, et al. Pharmacologic Principles for Combination Therapy. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(4):282-289.
  10. Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clin Drug Investig*. 2010;30(1 O) :711-38.
  11. Filitz J, et al. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain*. 2008;136(3) :262-270.
  12. Easy targets aren't always the right ones. [Internet]. [Consultado el 10 de octubre 2023] Disponible en: <http://www.bandolier.org.uk/painres/combo/comboed.html>
  13. Medellin C. Synergistic combination of paracetamol/celecoxib for the treatment of Inflammatory pain. *WIPO*. 2015.
  14. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, et al. Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain - an overview of Cochrane reviews (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(11):CD010794.
  15. Bandolier. The Oxford Pain Group League table of analgesic efficacy.
  16. Dalexidol®. Información para prescribir. 2022, México. Laboratorios Silanes.
  17. McCormack PL. Celecoxib A Review of its Use for Symptomatic Relief in the Treatment of Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Drug*. 2011;71(18) 2457-2489.
  18. Freo U, et al. Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations. *J Clin Med*. 2021;10:3420.
  19. Mallet C, et al. An Updated Review on the Metabolite (AM404)-Mediated Central Mechanism of Action of Paracetamol (Acetaminophen): Experimental Evidence and Potential Clinical Impact. *Journal of Pain Research*. 2023;16 1081–1094.
  20. Regueras E, et al. Actualización en farmacología de los antiinflamatorios no esteroideos: actualización. *MPJ*. 2024;4:36-58.
  21. Tanner T, et al. The pharmacokinetic profile of a novel fixed-dose combination tablet of ibuprofen and paracetamol. *BMC Clin Pharmacol*. 2010;10:10.