



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**MANEJO ANALGÉSICO PERIOPERATORIO LIBRE DE OPIODES EN CIRUGÍA
ABDOMINAL MAYOR**

**Trabajo final de investigación aplicada sometido a la consideración de la
Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Anestesiología y
Recuperación para optar al grado y título de Maestría Profesional en
Especialista en Anestesiología y Recuperación**

SUSTENTANTE

María Fernanda Avendaño Navarro

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio

Costa Rica, 2020

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Dedicado

A mi familia, especialmente a mis padres por su apoyo incondicional, paciencia y amor.

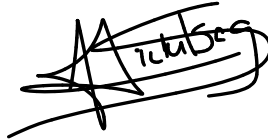
Agradecimientos

En primer lugar a Dios, por acompañarme, cuidarme, guiarme e iluminarme en cada paso del camino.

A cada maestro durante estos cuatros años, por sus enseñanzas.

Un agradecimiento muy especial tanto a mi tutor como lectora por su apoyo, ayuda y consejo. Además por ser dos de los profesionales a los cuales más admiro y que han sido una gran influencia en mi proceso de aprendizaje.

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Comisión de Trabajos Finales de Graduación del Posgrado de Anestesiología y Recuperación de la Universidad de Costa Rica, como requisito para optar al grado y título de Especialista en Anestesiología y Recuperación.

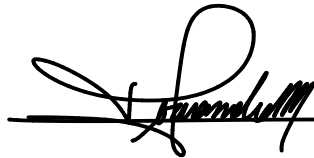


Tutor: Dr. Alonso Hidalgo Segura
Médico especialista en Anestesiología y Recuperación



Lectora: Dra. Beatriz Jiménez Meza
Médico especialista en Anestesiología y Recuperación

Coordinadora Nacional del Posgrado en Anestesiología y Recuperación
Dra. Marielos Morera
Médico especialista en Anestesiología y Recuperación



Sustentante: María Fernanda Avendaño Navarro
Médico residente en Anestesiología y Recuperación

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS	II
RESUMEN.....	VII
ÍNDICE DE TABLAS	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	IX
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	X
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. JUSTIFICACIÓN	4
III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	6
IV. OBJETIVO GENERAL.....	6
V. OBJETIVOS ESPECIFICOS	6
VI. METODOLOGÍA	7
VII. MARCO TEÓRICO.....	8
Capítulo 1. Historia.....	8
1.1 Antecedentes	8
1.2 Crisis de los opioides	12
Capítulo 2. Dolor	18
2.1 Definición.....	18
2.2. Fisiopatología del dolor	19
2.2.1. Nocicepción y nociceptores	19
2.2.2. Vías del dolor	21
2.2.3. Sensibilización	26

2.3. Tipos de dolor	27
2.3.1 Dolor nociceptivo.....	27
2.3.2. Dolor neurogénico.....	29
2.4 Dolor agudo postoperatorio	30
2.4.1 Analgesia “preemptive”, preventiva y multimodal.....	39
2.5. Dolor crónico postoperatorio	44
2.5.1 Mecanismo fisiopatológico del dolor crónico.....	46
2.5.2 Factores de riesgo.....	51
2.5.3 Predicción y prevención del dolor crónico postoperatorio	56
Capítulo 3. Manejo analgésico libre de opioides: ¿cuándo y por qué?	59
3.1 Opioides	59
3.1.1 Historia.....	59
3.1.2 Generalidades.....	60
3.1.3 Efectos adversos.....	69
3.2 Analgesia libre de opioides	78
3.2.1 Antecedentes	78
3.2.2 ¿Sentimos dolor durante la anestesia?	80
3.2.3 ¿Es posible mantener estabilidad hemodinámica?.....	83
3.2.4 ¿Existe riesgo de despertar transitorio en el intraoperatorio?.....	85
3.2.5 ¿Quiénes pueden beneficiarse?	91
3.2.6 ¿Cómo se evita el uso de opioides?	102
3.2.7 ¿Vale la pena cambiar el paradigma hacia una anestesia libre de opioides?	105
Capítulo 4. Opciones farmacológicas para una analgesia libre de opioides	107

4.1. Lidocaína.....	107
4.2 Ketamina	112
4.3. Sulfato de magnesio	116
4.5 Dexametasona	124
4.6 Acetaminofén	127
4.7 Antinflamatorios No Esteroideos (AINEs)	129
4.8 Gabapentinoides.....	134
4.9 Esmolol	138
Capítulo 5. Estrategias Loco - Regionales/ Neuroaxiales para una analgesia libre de opioides en cirugía abdominal mayor	140
5.1 Analgesia epidural.....	140
5.2 Bloqueo paravertebral	145
5.3 Bloqueo ESP	150
5.4 Bloqueo Cuadrado Lumbar	153
5.5 Bloqueo TAP.....	157
5.6 Infiltración de herida quirúrgica con infusión continua.....	162
VIII. FICHA TÉCNICA	164
IX. CONCLUSIONES	165
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	167

RESUMEN

Al considerar que el dolor forma parte de la humanidad desde sus inicios, se han buscado distintas estrategias para tratarlo e incluso, prevenir su aparición. Una de las principales herramientas que se ha utilizado para cumplir este objetivo, ha sido mediante la creación de distintos medicamentos como los son los analgésicos tipo opioides que por mucho tiempo han sido la piedra angular.

Estos medicamentos proporcionan una adecuada analgesia especialmente del dolor moderado-severo, pero como todo fármaco, no están exentos de provocar eventos adversos que aumentan los costos y tiempos de hospitalización, retrasa la recuperación del paciente y le genera un mayor riesgo de presentar tolerancia e hiperalgesia, además del riesgo de realizar un uso inadecuado de estos durante el postoperatorio. Lo que podría crear dependencia, ocasionando una problemática social como sucedió en Estado Unidos, en el 2008, debido a la crisis de los opioides.

Por todas estas razones se han buscado e implementado nuevas estrategias, tanto farmacológicas como no farmacológicas que logren un ahorro en el uso de los opioides o inclusive, según el procedimiento y el paciente manejes libres de este tipo de analgésicos.

Bajo esta premisa, la pregunta que surge para realizar este trabajo es cuáles son las mejores estrategias analgésicas perioperatorias libres de opioides para tratar a pacientes con factores de riesgo de presentar eventos adversos por el uso de estos, sometidos a cirugía abdominal mayor. Para contestar esta interrogante se describe la fisiopatología del dolor tanto agudo como crónico, los factores de riesgo para su aparición, así como las mejores estrategias farmacológicas y loco-regionales para tratarlo.

Esto se logró mediante una revisión sistemática bibliográfica por medio de bases de datos médicas como Pubmed y Cochrane. Se examinaron aproximadamente 100 referencias bibliográficas entre artículos originales, revisiones, metaanálisis, estudios y reportes de casos publicados en los últimos 10 años.

Con base en dicha revisión se concluye que es posible llevar a cabo una analgesia libre de opioides en pacientes sometidos a este tipo de procedimientos tanto si cuentan con factores de riesgo o no. El uso de infusiones es ideal, tanto de lidocaína como de ketamina, así como alternativas loco-regionales, como lo son el uso de catéteres epidurales o bloqueos interfasciales (ESP, paravertebral, QL, TAP) con infusión continua de anestésicos locales.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de fibras nerviosas dolorosas.....	21
Tabla 2. Intensidad de dolor postoperatorio según procedimiento quirúrgico.....	37
Tabla 3. Incidencia en porcentaje dolor crónico postoperatorio	45
Tabla 4. Receptores principales de opioides	63
Tabla 5. Efectos cardiovasculares de los fármacos adyuvantes en anestesia balanceada junto con los efectos sinérgicos y aditivos teóricos de la técnica libre de opioides.....	85
Tabla 6. Clasificación química de AINEs.....	130
Tabla 7. Clasificación según selectividad de inhibición.....	130
Tabla 8. Ficha técnica de analgesia libre de opioides para cirugía abdominal mayor	164

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tasa de muerte por sobredosis en los Estados Unidos 1998-2018.....	13
Figura 2. Crisis de los opioides en Estados Unidos.....	17
Figura 3. <i>Fases de nocicepción del dolor.</i>	26
Figura 4. <i>Consecuencias clínicas del dolor agudo.</i>	33
Figura 5. Sensibilización Periférica.....	48
Figura 6. Papel de los receptores COX-2 y NMDA en el desarrollo de la sensibilización central y periférica en el dolor crónico.....	50
Figura 7. Sitios y mecanismo fisiológico del dolor crónico.....	55
Figura 8. Estructura química de la morfina.....	61
Figura 9. Fisiología del receptor de opioides.	65
Figura 10. Circuito nociceptivo autonómico medular.	84
Figura 11. Monitorización nociceptiva perioperatoria según origen de medición..	91
Figura 12. Nuevo paradigma del manejo analgésico.....	103
Figura 13. Espacio Paravertebral.....	147
Figura 14. Bloqueos paravertebral "by proxy".....	150
Figura 15. Bloqueo Cuadrado Lumbar.	155
Figura 16. Abordajes del bloqueo del plano transversal abdominal (TAP).	158

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

2-AG 2- araquidonilglicerol	CPAP Continuous Positive Airway Pressure
a.C Antes de Cristo	CPRE Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica
ACTH Adrenocorticotropic Hormone	CRH Corticotropin – Releasing Hormone
ADH Antidiuretic Hormone	CV Capacidad Vital
AINEs Antiinflamatorios No Esteroides	CVLM Caudal Ventral Lateral Medulla
AMPC Adenosina Monofosfato cíclico	d.C Después de Cristo
ANI Automatic Nociceptive Index	DHEA Dehydroepiandrosterone
ASA American Society of Anesthesiologist	EMG Electromiografía
ASRA American Society of Regional Anesthesia	EO Externe Oblicuos
AV Atrio – Ventricular	EPOC Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
BiPAP Bilevel Positive Airway Pressure	EPV Espacio Paravertebral
BIS Bispectral Index	ERAS Enhanced Recovery After Surgery
BRL Bloqueo Retrolaminar	ESP Erector Spine Plane
Ca++ Calcio	EVA Escala Visual Análoga
CARDEAN Cardiovascular Depth Analgesia	FDA Food and Drugs Administration
CDC Control Disease Center	FEV1 Forced Expired Volume in one second
CELEX Cellular Excitability	FTL Fascia Toraco – Lumbar
CFR Capacidad Funcional Residual	GABA Gamma Aminobutyric Acid
CO₂ Dióxido de Carbono	GH Growth Hormone
COMT Catecol – O – Metil-Transferasa	GnRH Gonadotropin – Releasing Hormone
COX Ciclooxygenasa	

HbA1c Hemoglobina A1c	NMDA N- Metil- D- Aspartate
HHS Human Health Services	NO Nitric Oxide
HPB Hiperplasia Prostática Benigna	NoL Nociceptive Level
H Horas	NOS Nitrous Oxide Synthase
IASP International Association for the Study of Pain	NTS Núcleo del Tracto Solitario
ICH Infusión Continua de Herida	O₂ Oxígeno
ICU Intensive Care Unit	OFA Opioid Free Anesthesia
IL-1β Interleuquina 1 β	ORADEs Opioid Related Adverse Drug Events
IMC Índice de Masa Corporal	ORT Opioid Risk Test
IO Interne Oblicuos	PaCO₂ Presión arterial de Dióxido de Carbono
IV Intravenoso	PACU Post Anesthetic Care Unit
IVPCA Intravenous Patient Controlled Analgesia	PaO₂ Presión arterial de Oxígeno
Kg Kilogramo	PCX Par Craneal X
L Litro	PG Prostaglandina
LCT Ligamento Costo -Transverso	PGI₂ Prostaciclina
LD Lastissimus Dorsi	POFA Post-Operative Free Analgesia
LH Luteinizing Hormone	QL Quadratus Lumborum
m Metro	QST Quantitative Sensitive Test
m² Metro cuadrado	RA Recto Abdominal
mEq Miliequivalente	RASS Richtmon Agitation Sedation Scale
MES Músculo Erector de la espina	RE Request Entropy
Mg+ Magnesio	REM Rapid Eye Movement
mmHg Milímetro de Mercurio	RVLM Right Ventral Lateral Medulla
mmol milimol	SAOS Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño
MTP Mid-Point Transverse process to Pleura	SE State Entropy
NA Núcleo Ambiguo	Seg Segundo
NK Natural Killers	

SNC Sistema Nervioso Central

SNP Sistema Nervioso Periférico

SNS Sistema Nervioso Simpático

SOAPP-R Screener and Opioid
Assessment for Patient with Pain –
Revised

SPI Surgery Pleth Index

TAP Transverse Abdominal Plane

TNF Tumoral Necrosis Factor

TSH Thyroid Stimulating Hormone

TxA2 Tromboxano A2

VIH Virus de Inmunodeficiencia
Humana

VIP Vasoactive Intestinal Peptide

VO Vía Oral

VR Volumen Residual

VT Volumen Tidal

WDR Wide Dynamic Range

µm Micrómetro

San José, 04 de setiembre de 2020

Posgrado de Anestesiología y Recuperación
Comisión de Trabajos Finales de Graduación
Universidad de Costa Rica

Por este medio hacemos constar que la Doctora María Fernanda Avendaño Navarro, cedula de identidad 402090401, residente del Posgrado en Anestesiología y Recuperación, presentó a consideración su trabajo final de graduación, el cual cuenta con nuestra aprobación para su debida exposicion y defensa.

Atentamente,



Dr. Alonso Hidalgo Segura

Tutor



Dra. Beatriz Jiménez Meza

Lectora

cc: Arch. Per

CARTA DE REVISIÓN

San José, 21 de agosto de 2020


Señores
Sistema de Estudios de Posgrado
Posgrado de Anestesiología y Recuperación
Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Por este medio, yo, Ana María Acosta Barrientos, mayor, soltera, filóloga, miembro de la Asociación Costarricense de Filólogos (ACFIL), carné nro. 100, vecina de San José, portadora de cédula de identidad nro. 1-1380-0827, hago constar que:

1. He revisado el trabajo final de graduación denominado **MANEJO ANALGÉSICO PERIOPERATORIO LIBRE DE OPIODES EN CIRUGÍA ABDOMINAL MAYOR** para optar al grado y título de Especialista en Anestesiología y Recuperación.
2. El proyecto de graduación es sustentado por la Dra. María Fernanda Avendaño Navarro, portadora de la cédula 4-0209-0401.
3. Revisé el texto en lo relativo a la ortografía y puntuación, riqueza, propiedad y precisión léxicas, adecuación morfosintáctica, construcción de los párrafos, uso de conectores y cohesión, así como lo correspondiente al formato de estilo y citación APA (8ta. edición), así como el Manual de Procedimientos de la Universidad.

En espera de que mi participación satisfaga los requerimientos de la Universidad, se suscribe atentamente,


Ana María Acosta Barrientos
Filóloga/ Carné nro.100

cc. Dr. Hidalgo
cc. Archivo Personal



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, María Fernanda Avendaño Navarro, con cédula de identidad 402090401, en mi condición de autor del TFG titulado MANEJO ANALGÉSICO PERIOPERATORIO LIBRE DE OPIODES EN CIRUGIA ABDOMINAL MAYOR

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI [X] NO * []

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumple con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACION DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: María Fernanda Avendaño Navarro

Número de Carné: A90681 Número de cédula: 402090401

Correo Electrónico: maryfe2891@hotmail.com

Fecha: 04/09/2020 Número de teléfono: 70756721

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Alonso Hidalgo Segura

[Handwritten signature]

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

I. INTRODUCCIÓN

El dolor ha formado parte de la vida desde el inicio de los tiempos, es parte del sistema de supervivencia humano y cumple una función fisiológica específica de alertar sobre algún peligro, lesión o estímulo nocivo (térmico, mecánico, químico).

A pesar de lo anterior, es una sensación desagradable física y emocionalmente, que puede llegar a ser discapacitante y afectar la calidad de vida de los individuos, por lo que siempre se han buscado distintas maneras para lograr evitarlo o brindar alivio.

Durante mucho tiempo, la piedra angular terapéutica analgésica han sido los opioides, especialmente por la estabilidad hemodinámica que brindan y su efectividad para disminuir el dolor moderado-severo, pero debido al mal uso de estos y su poder adictivo, han generado una crisis que ha llegado a replantearse si es momento de cambiar el paradigma y buscar nuevas alternativas.

Tales motivos justifican la investigación sobre la implementación de estrategias tanto farmacológicas como no farmacológicas libres de opioides para un adecuado manejo analgésico perioperatorio en cirugía abdominal mayor en pacientes con factores de riesgo de presentar eventos adversos por el uso de estos, como lo son pacientes con SAOS, EPOC, asmáticos, inmunodeficientes, con padecimientos oncológicos y utilización crónicamente de opioides.

En este contexto, se eligió enfocarse en su aplicabilidad en cirugía abdominal mayor, por ser cirugías amplias, muchas veces de carácter oncológico, con pacientes que presentan un riesgo aumentado de asociar depresión respiratoria como es el caso de los obesos sometidos a cirugías bariátricas. Además, porque en este tipo de intervenciones, se desean evitar ciertos efectos secundarios de los opioides que pueden ser contraproducentes y acarrear mayores complicaciones como lo son el íleo paralítico y el riesgo aumentado de fuga de anastomosis.

La investigación de este tema se refuerza con motivaciones personales por el interés en un tema novedoso, poco investigado y que ha aumentado la curiosidad de la comunidad científica que podría cambiar el manejo anestésico clásico que se conoce. Al mismo tiempo, conlleva a motivaciones académicas de generar un trabajo que puede contribuir a comprender la analgesia sin opioides y el modo de llevarla a cabo. Este cambio puede ocasionar un impacto tanto social, donde el uso inadecuado de estos medicamentos es un problema, como económico, al disminuir la presencia de efectos adversos de los opioides, lo que se traduce en disminución de tiempos de hospitalización y recuperación y por ende, una disminución de los costos.

Para lograr esto se realizará una revisión bibliográfica de mínimo 30 referencias bibliográficas de actualidad (10 años de vigencia desde su publicación), en distintas bases de datos médicas, con el objetivo de describir la fisiopatología del dolor, indicar los factores que se deben de tomar en cuenta al elegir este tipo de analgesia, como aplicarla y detallar las principales estrategias farmacológicas y loco-regionales para llevarlo a cabo.

En el primer capítulo, se repasará la historia del dolor y se hará un recuento de los acontecimientos que llevaron al desarrollo de la crisis de los opioides, la cual originó la búsqueda de tácticas analgésicas alternativas libre de estos medicamentos.

Dentro del segundo capítulo se abordará el dolor, tanto su definición, fisiopatología, tipos, factores de riesgo para su desarrollo, alternativas analgésicas y herramientas tanto predictivas como preventivas.

En el capítulo tres, se describirá el manejo analgésico libre de opioides, inicialmente, definiendo que es un opioide, su mecanismo de acción y efectos adversos; para posteriormente, explicar cómo se realiza, cuándo y quiénes se benefician de este tipo de analgesia.

Para el cuarto capítulo, se valorarán las principales opciones farmacológicas que se pueden utilizar, explicando su historia, mecanismo de acción, farmacología, estudios existentes y dosis.

De la misma manera, en el quinto capítulo, se definen las estrategias loco-regionales principales utilizadas en cirugía abdominal, su historia, abordaje, técnica, dosis y estudios comparativos sobre su aplicabilidad en estos procedimientos.

Finalmente, se mostrará un esquema de las principales intervenciones según cada etapa del perioperatorio que cuentan con suficiente evidencia científica para poder asentar una recomendación como estrategia alternativa al uso de opioides en cirugía abdominal mayor.

II. JUSTIFICACIÓN

El dolor es definido como una experiencia sensorial y emocional desagradable, provocado por estímulos nociceptivos que varía de persona a persona por su interpretación subjetiva, considerado por su importancia como el quinto signo vital ⁽¹⁾ ya que según el manejo, así será su impacto en la morbi-mortalidad de los pacientes ⁽²⁾. Un adecuado abordaje para el alivio del dolor es esencial en el campo de la anestesiología dado que consiste en una de las principales preocupaciones de los pacientes que son sometidos a procedimientos quirúrgicos.

Durante todo el ámbito perioperatorio, es importante conocer las diferentes estrategias para el manejo del dolor, de forma tal que se aborde de manera anticipada en el preoperatorio, preventiva en el transoperatorio y de ser necesario como tratamiento en el postoperatorio⁽³⁾. Si existiese un fallo en alguna de estas etapas, el abordaje podría volverse subóptimo, generando dolor agudo y a su vez, aumentando el riesgo de desarrollar dolor crónico, afectando así la calidad de vida de los pacientes ^(2, 4, 5).

Desde la introducción de los opioides en 1960⁽⁶⁾, estos se volvieron un pilar importante tanto del perfil anestésico como del manejo del dolor, especialmente para el rango de moderado a severo, y aún en la actualidad, siguen siendo un componente importante de los esquemas analgésicos. Sin embargo, como todo medicamento, no son inocuos y presentan efectos adversos tan significativos ^(1, 3, 4, 7) como depresión respiratoria, náuseas y vómitos, íleo, retención urinaria, delirium (especialmente en adultos mayores), aumento en el riesgo de infecciones y metástasis en pacientes oncológicos, esto por nombrar algunos ⁽⁸⁾.

Asimismo, el uso prolongado de estos medicamentos genera tolerancia e hiperalgesia paradójica ⁽⁹⁾, además pueden asociar dependencia y adicción. Esto último ha generado una crisis a nivel mundial, donde algunos países como Estados Unidos lo han declarado una urgencia, que deben enfrentar y resolver los distintos sistemas de salud debido al aumento de muertes asociadas al uso

indiscriminado de opioides, siendo en su gran mayoría pacientes cuya primera exposición fue tras someterse a distintos procedimientos quirúrgicos en los cuales desarrollaron dolor agudo postoperatorio (1, 7, 10, 11, 12).

Todo esto se traduce en mayor tiempo de estancia hospitalaria, retraso en la deambulaci3n y recuperaci3n, aumento de costos e insatisfacci3n del paciente con el sistema de salud, factores valorados en la calidad de la atenci3n de los servicios (3, 4, 7, 13), entre otros Precisamente la optimizaci3n de dichos factores es lo que se busca en los actuales protocolos ERAS (Enhanced Recovery After Surgery, por sus siglas en ingl3s) (14), en donde se establecen recomendaciones para reducir el uso de opioides e incluso, en algunos estudios se considera desarrollar una pr3ctica libre de estos.

Los principales escenarios donde ser3a m3s beneficioso utilizar este tipo de estrategia son aquellos en los que se identifiquen factores de riesgo para desarrollar complicaciones asociadas al uso de opioides, tanto propios del paciente (obesidad, s3ndrome de apnea obstructiva del sue1o, senectud, s3ndrome doloroso regional complejo, pacientes nunca antes expuestos a narc3ticos, rehabilitados y adictos a este tipo de droga) (4, 6, 7), como los relacionados a procedimientos quirúrgicos identificados de mayor riesgo (cirug3a bariátrica, abdominal mayor, oncol3gica, ambulatoria, e incluso se ha considerado su aplicaci3n en cirug3a cardiaca) (12, 13).

Al considerarse lo expuesto, se propone una revisi3n del manejo analg3sico perioperatorio libre de opioides en pacientes sometidos a cirug3a abdominal mayor, que comprende un adecuado conocimiento tanto de la fisiopatolog3a del dolor, como de t3cnicas analg3sicas para su manejo y la elecci3n adecuada de medicamentos que puedan ser utilizados en conjunto (aprovechando sus cualidades aditivas o sinérgicas), para así exponer las mejores estrategias de alivio del dolor que sirvan como recomendaci3n en este tipo de procedimientos.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las mejores estrategias analgésicas libres de opioides en cirugía abdominal mayor para un adecuado abordaje perioperatorio de pacientes con factores de riesgo de complicaciones por el uso de opioides?

IV. OBJETIVO GENERAL

Exponer las mejores estrategias analgésicas libres de opioides en cirugía abdominal mayor para un adecuado abordaje perioperatorio en pacientes con factores de riesgo de complicaciones por el uso de estos.

V. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir la fisiopatología del dolor para un adecuado abordaje perioperatorio.
2. Indicar los factores del paciente y del procedimiento que influyen en la elección de un manejo analgésico perioperatorio libre de opioides.
3. Describir las mejores estrategias farmacológicas alternativas a los opioides en el abordaje analgésico perioperatorio.
4. Especificar las técnicas analgésicas loco-regionales idóneas en cirugía abdominal mayor.
5. Enunciar recomendaciones acerca del manejo analgésico perioperatorio libre de opioides en cirugía abdominal mayor.

VI. METODOLOGÍA

Para el desarrollo de este proyecto se realizará una revisión sistemática bibliográfica de documentos científicos relacionados con el tema de interés como son: metaanálisis, estudios clínicos, revisiones sistemáticas y guías de recomendaciones.

La obtención de la información se logrará realizando inicialmente una búsqueda mediante palabras claves (*opioid free*, analgesia, anaesthesia, *pain management*), de estudios originales y revisiones bibliográficas a través de Pubmed y posteriormente, de metaanálisis por medio de Cochrane Library. Se hará tanto en inglés como español, filtrando los documentos por fecha, de manera que no tengan más de 10 años de publicación y al mismo tiempo, se revisarán las referencias bibliográficas de cada documento de interés con el fin de obtener más fuentes de información afines.

Se extraerán como mínimo 30 fuentes bibliográficas que serán seleccionadas a través de la lectura de los resúmenes, de la introducción y conclusión para determinar si la información contenida se relaciona con los objetivos.

Los datos obtenidos se plasmarán en una cantidad de apartados pertinentes para así lograr desarrollar cada uno de los objetivos planteados, dar respuesta a la pregunta de investigación y asentar las recomendaciones.

VII. MARCO TEÓRICO

Capítulo 1. Historia

1.1 Antecedentes

El dolor es parte de la humanidad desde el principio de los tiempos, mencionado desde el inicio de la creación en la biblia, Génesis 3:16 “en gran manera multiplicaré tu dolor en el parto, con dolor darás a luz los hijos...”. El dolor ayuda como advertencia de lesión o enfermedad, su manejo tiene un impacto en la calidad de vida; la búsqueda de su tratamiento es de la misma manera tan antigua, como se hace referencia en La Odisea “tomado con el vino producía el absoluto olvido de las penas” esto hace referencia a un medicamento ⁽¹⁵⁾.

Se describe que el hombre primitivo creía que el dolor lo causaban los demonios, humores malignos o espíritus de muertos que entraban en el cuerpo a través de orificios. Los Sumerios, en el año 4000 a.C., empleaban la adormidera. Es la primera referencia al uso de opioides en Mesopotamia y para los egipcios el dolor era un castigo divino, ellos empleaban el opio para las cefaleas del Dios Ra, al igual utilizaban adormidera, mandrágora y cannabis ⁽¹⁶⁾.

En civilizaciones indígenas, los Incas peruanos utilizaban la planta de coca, la cual empacaban en forma de pelota que llamaban cocadas, estas se colocaban sobre las heridas para generar analgesia por lo que es considerada como el primer anestésico local. Los Mayas daban estramonio (alcaloides del tipo de la atropina y de la escopolamina) a las mujeres como analgesia para la labor de parto ya que para ellos el dolor era sinónimo de muerte ⁽¹⁶⁾.

Para el budismo en el Siglo V a.C; se planteaba el dolor como una frustración de los deseos y lo localizaban en el alma, fueron los primeros, al igual que los hindúes, en hacer referencia a la existencia de un componente emocional y psicológico del dolor ⁽¹⁶⁾.

Los Antiguos chinos lo describían como la pérdida del equilibrio, del ying y el yang; que el dolor se asentaba en el corazón y generaban tanto analgesia como anestesia a los pacientes ofreciéndoles hachís y acupuntura, es hasta los siglos

III-IV que existen indicios en China del opio y derivados. A mediados de 1800, pelean dos veces con los británicos en la búsqueda del opio y para el siglo XIX, uno de cuatro hombres usaba opio anualmente ⁽¹⁶⁾.

Según los griegos, el cerebro era el órgano regulador de las sensaciones y el dolor. Aristóteles planteaba que el dolor viajaba a través de la piel, por la sangre hasta el corazón. Hipócrates lo definía como una alteración del equilibrio normal del organismo, que yacía en el corazón; usaba una esponja impregnada de opio, beleño (actualmente llamada escopolamina) y mandrágora. Para Platón y Demócrito el dolor también se encontraba en el corazón ⁽¹⁶⁾.

En la Edad Media y el Renacimiento, el dominico fraile Teodorico (1205-1298), usó esponjas empapadas con mandrágora y opio ocasionando la inconsciencia para realizar las intervenciones y para acelerar su recuperación los hacía oler vinagre, así se hizo en Europa casi por 300 años ⁽¹⁶⁾.

Durante el siglo XVII, en Inglaterra, se inyectaba opio de manera intravenoso por medio del cañón de una pluma considerado como un avance a la anestesia intravenosa ⁽¹⁶⁾.

En 1796, el inglés Humpry Davy, decide aspirar óxido nitroso considerado mortal en ese tiempo, en lugar de morir experimentó sensaciones placenteras; lo utilizó varias veces para aliviar el dolor de una afección dental, por lo que afirma que es capaz de calmar el dolor físico y podía ser usado en las intervenciones quirúrgicas ⁽¹⁶⁾.

La morfina se descubre en el año 1804, por Serturner, farmacéutico de Westphalia, al combinar el opio con amoníaco se formaban unos cristales blancos que purificó con ácido sulfúrico y alcohol, estos producían sueño en los animales, por lo que lo denominó Morfium en honor al dios del sueño Morfeo ⁽¹⁶⁾.

Para el año 1827, E. Merck & Company comercializó en Alemania, por primera vez la morfina, 10 años después se haría en los Estados Unidos ⁽¹⁵⁾.

El éter fue introducido en 1843 por Crawford Williamson, al utilizarlo con el afán de adormecer un amigo para la extracción de un tumor en cuello y por primera vez, pudo decir “se acabó el dolor” ⁽¹⁶⁾.

Alexander Wood, en 1855, desarrolló una jeringa que permitía la inyección subcutánea de morfina, esto hacía más práctico su uso por lo que generaba un mayor uso de esta ⁽¹⁵⁾.

Para la Guerra Civil Americana 1861- 1865, la morfina era empleada masivamente aliviando el sufrimiento de los heridos, muchos volvían con una dependencia a esta, por lo cual la bautizaron como la "Army disease" ⁽¹⁶⁾.

En 1898, la compañía Alemana Bayer introduce la diacetilmorfina bajo el nombre de Heroína como remedio para la tos, que la comercializaban como un producto con menor capacidad adictiva que la morfina ⁽¹⁵⁾.

Por lo tanto, desde 1900, tanto la morfina como la heroína se utilizaban como medicamentos para tratar el dolor; especialmente la morfina en el tratamiento del dolor agudo y oncológico, por lo que empezaron a presentarse los casos de eventos adversos asociado al uso de estos medicamentos, especialmente a dosis altas y con esto, los problemas de dependencia y adicción que llevo a la crisis de opioides en el siglo XXI. La comercialización de la heroína se declaró ilegal para el año 1910⁽¹⁵⁾.

La formación de especialistas en dolor se inició en 1960, para 1970 crean su propia revista dedicada a la investigación (Pain) y al mismo tiempo, su asociación (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor). En 1980, varios especialistas en dolor indicaban que los opioides tenían un bajo poder adictivo por lo que fomentaban su uso para el tratamiento a largo plazo del dolor, esto aumentó la popularidad y uso de este tipo de medicamento ⁽¹⁵⁾.

En 1993 se inicia el concepto de analgesia multimodal como técnica ahorradora de opioides o lo que se habla actualmente como reducida en opioides (*Opioid less analgesia*). Esta consiste en utilizar fármacos con efectos sinérgicos o aditivos para que sea más eficaz y seguro. Para el 2003, la Asociación Americana de Anestesiólogos (ASA por sus siglas en inglés) recomendaban entre sus directrices del manejo del dolor agudo postquirúrgico, que este tipo de modalidad se debía implementar en todos los casos en que fuera posible ⁽¹⁷⁾.

Debido a la crisis se buscaron opciones donde se pudiera reducir opioides como son los protocolos ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*) y la analgesia reducida en opioides (*Opioid less analgesia*) o la analgesia libre de opioides “OFA” (*Opioid Free Analgesia*)⁽¹⁸⁾.

Para el año 2001, nace el grupo de estudio ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*) en Europa, por la iniciativa de un grupo de cirujanos motivados por una publicación de 1994, en la cual Engelman *et ál*, mostraban los resultados de la aplicación de una técnica de recuperación *fast-track* en pacientes sometidos a cirugía de *bypass* coronario con protocolos de anestesia modificados que lograban reducir el tiempo de extubación, de 22.1 a 15.4 horas, reducían la estancia en ICU en un 21% y disminuían en 19% la estancia hospitalaria, con tasas de mortalidad y morbilidad similar⁽¹⁹⁾.

Al igual existían otros estudios de programas de recuperación rápida que combinaban anestesia general con epidural, nutrición y movilización temprana como reducción de opioides en cirugía abdominal especialmente de colon, con lo que desarrollaron el concepto de protocolos multitareas - multidisciplinarios, centrados en el paciente y basados en evidencia. Esto amplió la intervención de recuperación del paciente, que se enfocaban en el postoperatorio a comprender ahora todo el proceso perioperatorio⁽¹⁹⁾.

El primer caso del cual se tiene registro de la realización de una anestesia libre de opioides (OFA) fue en el año 2005, por el reporte de caso de Hofer *et ál*, donde utilizaron únicamente dexmedetomidina para el manejo narcótico intraoperatorio, en un paciente con obesidad mórbida (433 kg), SAOS (síndrome de apnea obstructiva del sueño) e hipertensión pulmonar, el cual se sometió a un *bypass* gástrico. Se concluyó que se obtenía un menor consumo de anestésicos y un efecto “ahorrador” de opioides (morfina) en el postoperatorio, debido a la extensión del efecto analgésico de la dexmedetomidina, por lo que se propuso que la posible combinación de fármacos ayudantes lograba evitar completamente el uso de opioides en el transoperatorio con un adecuado manejo del dolor, reduciendo

complicaciones, especialmente en pacientes vulnerables a presentar eventos asociados a los efectos adversos de los narcóticos⁽²⁰⁾.

1.2 Crisis de los opioides

Para el año 2018, aproximadamente 100 millones de personas en los Estados Unidos sufrían de dolor, entre 9 y 12 millones de estos tenían dolor crónico o persistente y el resto presentaban dolor de corta duración por lesiones, enfermedades o procedimientos médicos^(17, 21).

Actualmente se realiza un uso juicioso de la prescripción de opioides para el manejo del dolor, llevándose a cabo solo en casos donde realmente se amerite, esto debido a la crisis - epidemia de los opioides o la también llamada crisis de sobredosis de opioides, la cual se desencadenó en los Estados Unidos a inicios de la década del 2000. Las alarmas se dispararon por el aumento de muertes por sobredosis a causa del mal uso de este tipo de medicamentos, especialmente posterior a la muerte del reconocido cantante Prince, en el 2016, debido a una intoxicación accidental con una supuesta pastilla de Vicodin® (Acetaminofén/hidrocodona), la cual realmente estaba compuesta de fentanilo^(17, 21).

El Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) reportó que durante el periodo de 1999-2017 murieron 399 000 personas por sobredosis de opioides; solo en el año 2018, fueron 67 000. Esto se presentó en tres olas: el primer aumento desde 1990 a 1999, a causa de opioides prescritos (natural, semisintéticos y metadona); la segunda, en 2010, por causa de la heroína y la tercera a partir del 2013, con un aumento significativo de muertes por opioides sintéticos, especialmente aquellos fabricados ilegalmente, como el fentanilo. El número de muertes actualmente, sobrepasa a las ocasionadas por accidentes de tránsito, colocándolo como la principal causa de muerte por lesión^(21,22) (ver Figura 1).

Tasa de mortalidad por sobredosis de opioides, por tipo, Estados Unidos, 1999-2018

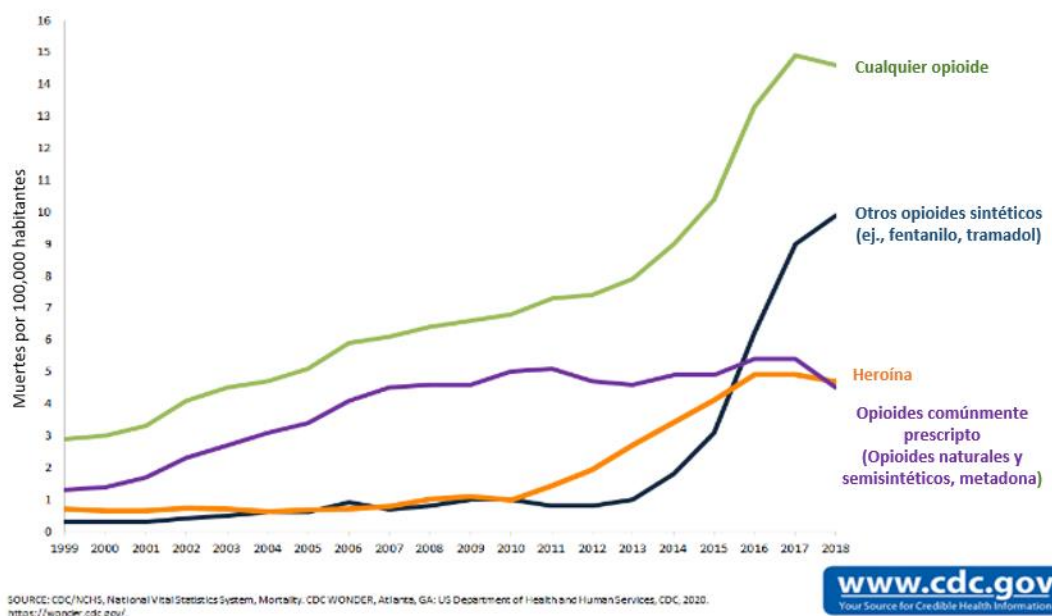


Figura 1. Tasa de muerte por sobredosis en los Estados Unidos 1998-2018.

Fuente: Tomada y adaptada de Centers for Disease Control and Prevention. Injury Prevention & Control: Opioid Overdose. Data Overview. <https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/index.html>.

Para comprender mejor la crisis, hay que hacer referencia a la historia para conocer los detalles de cómo se desarrollaron, comercializaron y se volvieron los opioides sintéticos parte del manejo del dolor. Antes de mediados de 1980, había escasa literatura que apoyara el uso de opioides, generalmente se recomendaban para el manejo del dolor agudo e incluso, al final de esa década se temía su uso por la posibilidad de desarrollar alguna adicción o dependencia ⁽²³⁾.

En 1987, el Dr. Ronald Melzac presidente de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) realizó una campaña en donde avalaba y alentaba el uso de opioides para el tratamiento del dolor crónico al mismo tiempo que minimizaba el riesgo adictivo que tenía este tipo de sustancias, permitiendo un uso más liberal⁽²³⁾.

En 1996, la Sociedad Americana del Dolor introduce el concepto de que el dolor es el quinto signo vital, lo que hacía que los médicos le dieran un mayor

peso a su valoración y manejo. De igual modo, coincidió con la aprobación de la comercialización de OxiContin de acción prolongada de la farmacéutica Purdue en 1995, y desde 1996-2001, Purdue se enfocó en realizar conferencias sobre su efectividad en el manejo del dolor, por lo que las prescripciones pasaron de 670 000 en 1997, a 6.2 millones en 2002, más que todo en dolor oncológico. En el 2006, la Sociedad Americana de Medicina solicita retirar el concepto del quinto signo vital como una medida ante la crisis y así disminuir las prescripciones ^(19,23).

Para el año 2007, se origina el primer pico en muertes asociadas al uso de opioides, es en ese momento que se empieza a hablar de una crisis. Al día, morían 91 personas, aproximadamente una persona cada 15 minutos, cifra que para el 2018, aún se mantenía y más de 1000 personas eran tratadas en los servicios de emergencias diariamente por intoxicaciones ⁽²³⁾.

Las prescripciones de opioides aumentaron especialmente durante el periodo comprendido entre 2002-2010 y se redujeron entre 2011-2013, pero las admisiones a centros de adicciones y la tasa de muerte no disminuyeron, ocasionado por el aumento del uso de opioides sin prescripción, como la heroína. Su uso se ha duplicado debido a la mejoría en su pureza, la cual paso de un 10% en 1980 a 40% para el 2000, asociado a la disminución del precio por gramo de \$3200 en 1981 a \$600 en 2012, volviéndola más accesible y económica ⁽²³⁾.

Las muertes por heroína se cuadruplicaron desde 2010 y las causadas por otros opioides sintéticos, como fentanilo, pasaron de 5444 muertes en 2014, a 9580 en 2015, esto coincidió con el aumento del uso de naloxona en las sala de emergencia desde 2006 (muchos de estas personas iniciaron con abuso de opioides prescritos) ⁽³⁾.

Sobre esta epidemia hay múltiples causas que cooperaron con su desarrollo, una de las principales fue el aumento de prescripciones a nivel hospitalario en 2014. La Encuesta Nacional de Estados Unidos sobre uso de drogas y salud reportó que 10 millones de personas utilizaban opioides prescritos sin razón médica, 21-29% por dolor crónico, 8-12% desarrollan problemas de abuso y 4-6% pasaban a utilizar heroína; desde el 2000 se

otorgaban 6.3 prescripciones por persona, donde un 40% de las personas tenían por lo menos un indicador de potencial mal uso del medicamento, como aquellos que tenían receta por una semana e inclusive, se les autorizaba una segunda, lo cual duplica las posibilidades de continuar usando opioides por un año ⁽¹⁹⁾.

Posteriormente, inició una sobre prescripción en el manejo del dolor agudo postquirúrgico, especialmente en cirugía de cadera donde entre 42-71% de las tabletas que obtenían los pacientes quedaban sin usar; esto se convertía en una fuente para el mal uso del medicamento y para que se obtuvieran prescripciones sin indicación médica, que muchas veces venían de amigos de los pacientes que no las utilizaban ⁽¹⁹⁾.

Otra de las aristas a este aumento de prescripciones es la influencia o el peso que tiene el proveedor de salud en brindar una experiencia de alta calidad en el paciente, ya que esta es constantemente evaluada. Los resultados de las evaluaciones arrojaban que aquellos pacientes que recibían más opioides se sentían mucho más satisfechos, y correlacionaba con la escala del dolor que era menor; muchas veces los pacientes tienen expectativas poco realistas de “no dolor” por lo que en afán de brindar una buena atención aumenta la frecuencia y dosis de las prescripciones ⁽²³⁾.

Por otra parte, cooperaron las compañías de seguros, donde el proceso de aprobación de un analgésico tipo no opioide se vuelve costoso por lo que el médico termina prescribiendo opioides, y las terapias multidisciplinarias alternas a los narcóticos como estimulación eléctrica transcutánea, terapia física o acupuntura no están cubiertas por el seguro ⁽²⁴⁾.

El costo económico de la crisis como resultado del aumento de costos en los tratamientos de abusos de sustancias, la menor productividad de los individuos afectados, y los costos judiciales por el uso de drogas ilícitas está estimado en aproximadamente \$80 billones anuales. Los estadounidenses utilizan la mayor dosis equivalente per cápita alrededor del mundo, lo que hace pensar que esta crisis de Salud Pública es restringida a los Estados Unidos. Otros países con leyes regulatorias más fuertes no reportan abusos de sustancias de este tipo, aun así,

recientemente investigadores de Dinamarca, Noruega y Suecia han descubierto que las prescripciones por oxicodona han empezado a aumentar significativamente en la última década, después de liberar medidas regulatorias en la prescripción en pacientes no oncológicos ⁽²⁴⁾.

Aproximadamente 2 millones de personas en los Estados Unidos tienen un desorden con el uso opioides. Fue en el año 2017, debido a todas las causas y estadísticas mencionadas que el HHS (US Department of Health Human Services) (ver Figura 2) hace una declaración de emergencia de Salud Pública y propone un plan con 5 puntos para combatir la crisis de los opioides entre los que están \$800 millones a mejorar la prevención, tratamiento y servicios de recuperación, mejora en recolección de datos, mejor manejo de dolor e investigación en el tema del dolor y las adicciones como en educación de familiares y pacientes sobre lo que implica utilizar este tipo de medicamentos y la responsabilidad que conlleva ⁽²⁵⁾.

LA EPIDEMIA DE OPIOIDES EN NUMEROS

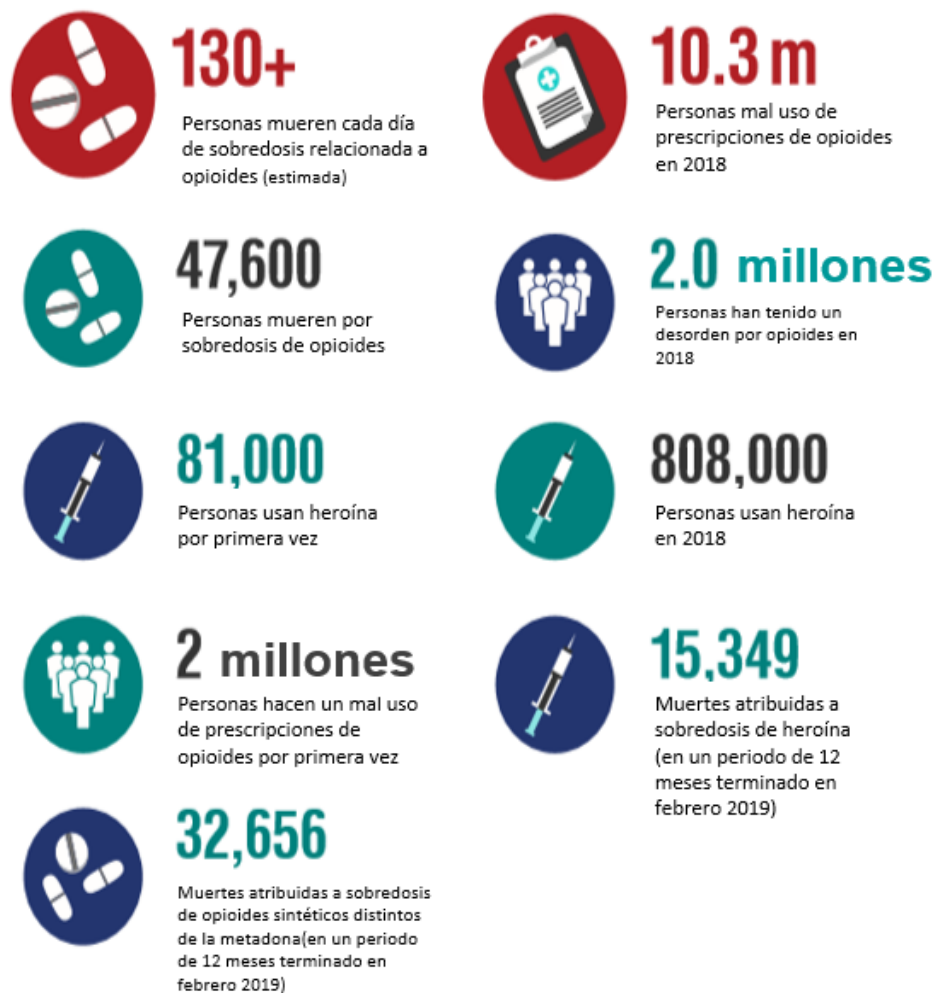


Figura 2. Crisis de los opioides en Estados Unidos.

Fuente: Tomado y adaptado de U.S Department of Health and Human services. Help and resources national opioids crisis. <https://www.hhs.gov/opioids>

Capítulo 2. Dolor

2.1 Definición

El dolor como se mencionó, siempre ha sido parte de la existencia humana. A lo largo del tiempo su concepto se ha ido modificando, entre mayor comprensión se tenga de lo que significa el dolor, se encontrarán mejores medidas para reconocerlo y tratarlo ⁽²⁶⁾.

Antiguamente se creía que el dolor era un castigo divino o era sinónimo de muerte. A mediados de 1800 se decía que era una experiencia existencial y que formaba parte de envejecer, al inicio del siglo XX se medicalizó el manejo del dolor y aumentó el conocimiento de su fisiología y con ello, nuevas estrategias para su valoración y tratamiento ⁽²⁶⁾.

La definición más popular y utilizada es la brindada por la Asociación Internacional para el Estudio del dolor (IASP, por sus siglas en inglés) basado en el trabajo de Mershey de 1964 “Pain Mechanisms: A New Theory”, y empezó a ser reconocida y utilizada para 1979 cuando se publica por primera vez; posteriormente se realiza una pequeña modificación en 1994, actualmente se define como una sensación y experiencia emocional desagradable asociada con daño real o potencial a los tejidos, o descrito en términos de dicho daño ^(27,28).

En la definición se hacen ciertas salvedades, tener en consideración que el dolor siempre es subjetivo, visto desde la perspectiva de cada quien en primera persona. La incapacidad de un individuo para comunicarse verbalmente no niega la posibilidad que este experimentando dolor, porque puede expresarlo de otras maneras no verbales como gestos o sonidos ⁽²⁸⁾.

Cada persona aprende la aplicación de esa palabra a través de la experiencia que relaciona con eventos anteriores de daño potencial o real. Es tanto una sensación como una percepción, por lo que se vuelve una experiencia con mucho peso emocional, bajo esa premisa, las experiencias que se asemejan al dolor pero que no son desagradables, como los pinchazos, no deberían llamarse dolor, ciertas experiencias anormales desagradables como las

disestesias pueden ser dolorosas pero subjetivamente puede no tener las cualidades sensoriales de nuestra propia definición de dolor debido a la experiencia propia ⁽²⁸⁾.

Por otra parte, está el componente psicológico, donde se menciona que hay dolor pero no hay un daño o causa fisiopatológica que lo explique, por lo que si la persona considera que experimenta dolor pero no hay un daño real, aunque lo describe como tal, debe considerarse como dolor y lo que hace es desvincular el dolor al estímulo que es más objetivo y que se define en términos de tercera persona ⁽²⁸⁾.

Una de las observaciones que se le hace a la actual definición es que los ambientes sociales determinan esa exposición y experiencia al dolor, los pensamientos y sentimientos son expresados y comunicados socialmente con el fin de obtener un reforzamiento, por lo que un modelo biopsicosocial del dolor requiere de conocimiento sociológico ⁽²⁷⁾.

Tener presente que la percepción y respuesta al dolor depende de muchos factores que difieren de un individuo a otro, por lo que la definición varía y refuerza la subjetividad de los conceptos, estos factores son: el estado emocional individual, memorias, genética, personalidad, estímulo sensitivo y actividad motora, cultura, ambiente y estatus socioeconómico ⁽²⁶⁾.

2.2. Fisiopatología del dolor

2.2.1. Nocicepción y nociceptores

El término nocicepción viene del latín *nocere* que significa dañar, es el procesamiento sensorial del dolor, mientras el dolor como se expuso, es la sensación, sentimiento o percepción de lo que piensa cada individuo que es dolor y lo describe en términos de características como punzante, quemante, opresivo, irritante, palpitante, insoportable entre otros. La nocicepción puede llevar al dolor y por otra parte, un individuo puede tener sensación de dolor sin actividad nociceptiva ⁽²⁹⁾.

Las vías nerviosas que envían información al cerebro de los estímulos nocivos son diferentes a las vías que transmiten sensaciones inocuas, el nociceptor es el mecanismo molecular que se encarga de detectar un estímulo doloroso y transformarlo en un potencial de acción que el cerebro procesa como dolor ^(29, 30).

El nociceptor se encuentra al final de las fibras nerviosas como una terminación libre (dendrita), no especializado, no mielinizado. El cuerpo neuronal de esa fibra, la neurona primaria se encuentra en el ganglio dorsal de la raíz nerviosa. En el caso del nervio trigémino se encuentra en el núcleo del trigémino, de ahí envía una fibra nerviosa hacia la periferia y otra que toma hacia la médula espinal o el cerebro ^(29, 30).

Los nociceptores contienen receptores especializados localizados en la membrana, en respuesta a una noxa, el receptor cambia de forma y así abre canales que permiten la entrada de iones. Hay dos grupos de receptores unos encargados de detectar el estímulo doloroso y otros que detectan el umbral al que el nociceptor genera el estímulo eléctrico ⁽²⁹⁾.

Los nociceptores se clasifican según el tipo de fibra nerviosa de la cual son terminal (ver Tabla 1), son dos grandes grupos. Las fibras C que transmiten $\frac{3}{4}$ de las aferencias sensoriales, cuentan con un diámetro pequeño, son no mielinizadas, transmiten a baja velocidad (2 m/seg) por lo que son llamadas “fibras lentas”. Responden a estímulos mecánicos, térmicos y químicos, por lo que se describe como un receptor polimodal y al mismo tiempo, estas fibras están involucradas en estímulos sensoriales no nociceptivos como el prurito ^(29, 30).

Por otra parte, están las fibras $\alpha\delta$, las cuales son de mayor diámetro, ligeramente mielinizadas que transmiten a mayor velocidad (20 m/seg) conocidas como “fibras rápidas”. Estas responden al estímulo mecano-térmico. Al mismo tiempo, forman parte de un reflejo espinal que retira la parte afectada del estímulo antes de percibir el dolor ^(29, 30).

Por otra parte, existen otras fibras nerviosas que no llevan información dolorosa como $A\alpha$ y $A\beta$, estas son más rápidas y pueden modular el dolor a nivel

de la médula espinal. Las A β transmiten la vibración, el movimiento y el tacto ligero, cuentan con un diámetro largo, son mielinizadas y rápidas (35-75 m/seg), se encargan de reclutar interneuronas inhibitorias en la médula espinal las cuales las hace un componente principal en la teoría de la compuerta ^(29, 30).

Tabla 1. Características de fibras nerviosas dolorosas

Tipo de fibra	Diámetro (μ m)	Mielinizada	Velocidad de conducción (m/seg)	Nociceptor
A α	12-20	Sí	70-120	No
A β	5-12	Sí	35-75	No (Sensación ligera, propiocepción)
A δ	2-5	Sí	5-25	Mecano térmico
C	0.1-1.2	No	1-2	Polimodal

Fuente: Elaboración propia a partir de la investigación ^(29,30).

El dolor puede describirse en dos categorías según su percepción como agudo de inicio rápido llamado epicrítico y como lento, sordo, de mayor duración definido como protopático. Esto es debido a la velocidad con la que se transmite el estímulo por las características previamente descritas de la fibra por la que viaja, por lo cual la percepción de un tipo de dolor lento es por estímulo de fibras C llamado dolor secundario, y si más bien se percibe como rápido es debido a que se transmitió por fibras tipo $\alpha\delta$, el dolor secundario ⁽²⁹⁾.

2.2.2. Vías del dolor

En la nocicepción del dolor, existen 4 fases: transducción, transmisión, modulación y percepción. La transducción es la primera etapa en la cual desde la periferia una noxa que es el estímulo (químico, mecánico, térmico) activa al nociceptor, este proceso es modulado por una variedad de sustancias (bradicininas, prostaglandinas, leucotrienos, serotonina, factor de necrosis tumoral) que se liberarán o se producirán debido al daño celular, por causa, sea isquémica, hipóxica, infecciosa, lesión nerviosa o inflamatoria. El nociceptor se

encuentra a la par del mastocito y de los vasos sanguíneos, con el objetivo de trabajar en conjunto ^(29,30).

El mastocito se encargará de liberar histamina, la cual estimulará a las raíces nerviosas para que secreten sustancia P y glutamato, estas activarán los canales del receptor, los cuales se abrirán y permitirán el paso de iones como el sodio, potasio y el calcio; generarán una disminución en el voltaje transmembrana, el cual, si es suficientemente bajo, producirá un potencial de acción que se transmitirá a través de las fibras nerviosas hacia la médula espinal ^(29, 30).

De igual manera, existe otro tipo de sustancias como las endorfinas o encefalinas que actúan al contrario, inhibiendo la transmisión y percepción del dolor, estos son llamados opioides naturales ^(29, 30).

El nociceptor responde proporcionalmente a la intensidad del estímulo, a mayor estímulo, mayor voltaje y mayor el número de impulsos generados. Cuando el estímulo es constante se genera una sensibilización periférica de las fibras por lo que el umbral al dolor disminuye y se podría interpretar como hipersensibilidad y debe diferenciarse de otras condiciones ^(29, 30) como los son:

- Alodinia: sensación de dolor por un estímulo que generalmente, no causaría dolor.
- Disestesia: sensación anormal no placentera, espontánea o evocada.
- Hiperalgnesia: respuesta aumentada a un estímulo que normalmente no es doloroso.
- Hiperestesia: aumento de sensibilidad al estímulo.

La transmisión es la segunda fase, esto se refiere a la conducción del potencial de acción por las fibras nerviosas (A δ y C), neuronas de primer orden hacia el sistema nervioso central. Estas ingresan a la médula espinal por la raíz posterior, ascienden uno o dos niveles por el tracto Lissauer (posterolateral), luego, hacen contacto con la sustancia gris del asta posterior de la médula espinal, la cual se divide en capas o láminas (I-VII) ⁽³⁰⁾.

Las fibras A δ terminan en las láminas I, V, X; mientras las fibras C contactan desde la I a V, las más superficiales responden al dolor y las capas profundas responden tanto a estímulos nociceptivos como a no nociceptivos ⁽³⁰⁾.

Las láminas II y III forman la sustancia gelatinosa, donde llega la mayor cantidad de fibras y hacen sinapsis con interneuronas tanto excitatorias como inhibitorias, las cuales son neuronas de segundo orden moduladoras. Estas son de dos tipos: nociceptivas específicas y de alto rango dinámico (WDR, por siglas en inglés de *Wide Dynamic Range*), estas últimas responden tanto a estímulos inocuos como nociceptivos, tal como lo indica su nombre, el rango de activación es dinámico y su estimulación frecuente está implicada en el dolor crónico ⁽³⁰⁾.

Posteriormente, las fibras decusan y los estímulos ascienden por el tracto espinotalámico, el cual se dividen en dos, el neoespinotalámico, que lleva los impulsos rápidos (A δ) y el paleoespinotalámico, que lleva los impulsos lentos (fibras C) donde hacen sinapsis con las neuronas de tercer orden en el tálamo (núcleos ventroposteromedial y ventroposterolateral), el cual cuenta con proyecciones hacia hipotálamo y sistema límbico ⁽³⁰⁾.

Otro tracto por el que asciende la información es el espinoreticular, donde la neurona de tercer orden está en la formación reticular en el tallo cerebral. Posteriormente, en ambos sitios (tálamo y formación reticular) se proyectará el impulso hacia la corteza somatosensorial para su interpretación ⁽³⁰⁾.

Un tercer tracto, el lemnisco medial (dorsomedial), el cual conduce información no-nociceptiva, pero envía aferencias nociceptivas de las vísceras ⁽³⁰⁾.

La percepción corresponde a la tercera fase, la cual consiste en la interpretación del estímulo en el cerebro que se desarrolla conjunta según la experiencia específica de cada individuo, la parte consciente del dolor ⁽³⁰⁾.

En esta fase se menciona una “matrix del dolor”, esto se refiere a los sistemas que interactúan para lograr la percepción del dolor, el cual está conformado por la corteza somato - sensorial primaria y secundaria, que se encargarán de identificar la presencia, el carácter, localización e intensidad del dolor ⁽³⁰⁾.

Por otra parte, el tallo cerebral, el sistema límbico y formación reticular harán la interpretación afectiva- emocional y se encargarán de la respuesta autonómica al dolor como es la sudoración, los cambios en frecuencia cardiaca, presión arterial y frecuencia respiratoria ⁽³⁰⁾.

Por último, está el reconocimiento y evaluación del dolor, llevado a cabo por la corteza cerebral basado en las experiencias previas dolorosas de cada individuo y así ejercer una modulación de este, todo sucede de manera casi simultánea ⁽³⁰⁾.

El umbral, la interpretación y la tolerancia al dolor es subjetiva, influenciada por la percepción individual, que dependerá de una serie de factores como son la genética, la cultura, los roles de género, las experiencias, la edad, la salud física y mental ⁽³⁰⁾.

La última etapa sería la modulación, lo cual significa la alteración del estímulo, ya sea inhibiéndolo o aumentándolo, puede ser por vías ascendentes desde médula espinal o descendentes desde la corteza. Existen tres mecanismos importantes para modular el dolor: la inhibición segmental, el sistema de opioides endógenos y la vía inhibitoria descendente ⁽³⁰⁾.

La inhibición segmental está en relación con la teoría de la compuerta, propuesta en 1965, por Melzack y Wall. Al respecto, describe que la información entre las fibras A δ y C con las neuronas del segundo orden en el asta dorsal de la médula pueden inhibirse mediante la activación de fibra A β , las cuales están asociadas a un mecanorreceptor de bajo umbral como el tacto, temperatura y presión, estas activarán por medio del glutamato a las interneuronas, las cuales inhibirán a la neurona de segundo orden y así se detendrá el estímulo. En resumen, la actividad de fibras de largo diámetro cierra la puerta mientras que la actividad de fibras de diámetro pequeño facilita la transmisión y abre la compuerta ⁽³⁰⁾.

En cuanto al sistema de opioides endógenos, para la década 1960-1970 se descubren receptores de opioides, especialmente en sustancia gris periacuaductal y médula espinal por lo que se plantea que debían existir sustancias químicas endógenas que estimularan esos receptores; por lo que describen que las

encefalinas, endorfinas y dinorfinas interactuaban con estos receptores y se les llamó opioides endógenos. Estos modulan el dolor al liberarse de vías descendentes o por estimulación de fibras de mayor diámetro e inhiben a las neuronas de segundo orden en la médula espinal hiperpolarizándolas, al mismo tiempo previenen la secreción de sustancia P en las fibras del dolor y compite con su receptor en las neuronas de segundo orden ⁽³⁰⁾.

Por último, está el sistema inhibitorio descendente, estas vías provienen de varias zonas del sistema nervioso central como es la corteza somatosensorial, hipotálamo, la sustancia gris periacuaductal, el puente, la parte lateral segmental y la parte ventral de la médula oblongada, estas estructuras se comunican con lámina I y V por el funículo dorsolateral inhibiendo el impulso nociceptivo, generando analgesia. Este sistema de vías descendentes libera serotonina y norepinefrina desde *locus coeruleus* a nivel del asta posterior de médula donde estimularán las interneuronas que inhibirán a las neuronas de segundo orden y así se detiene el ascenso del estímulo ^(29, 30).

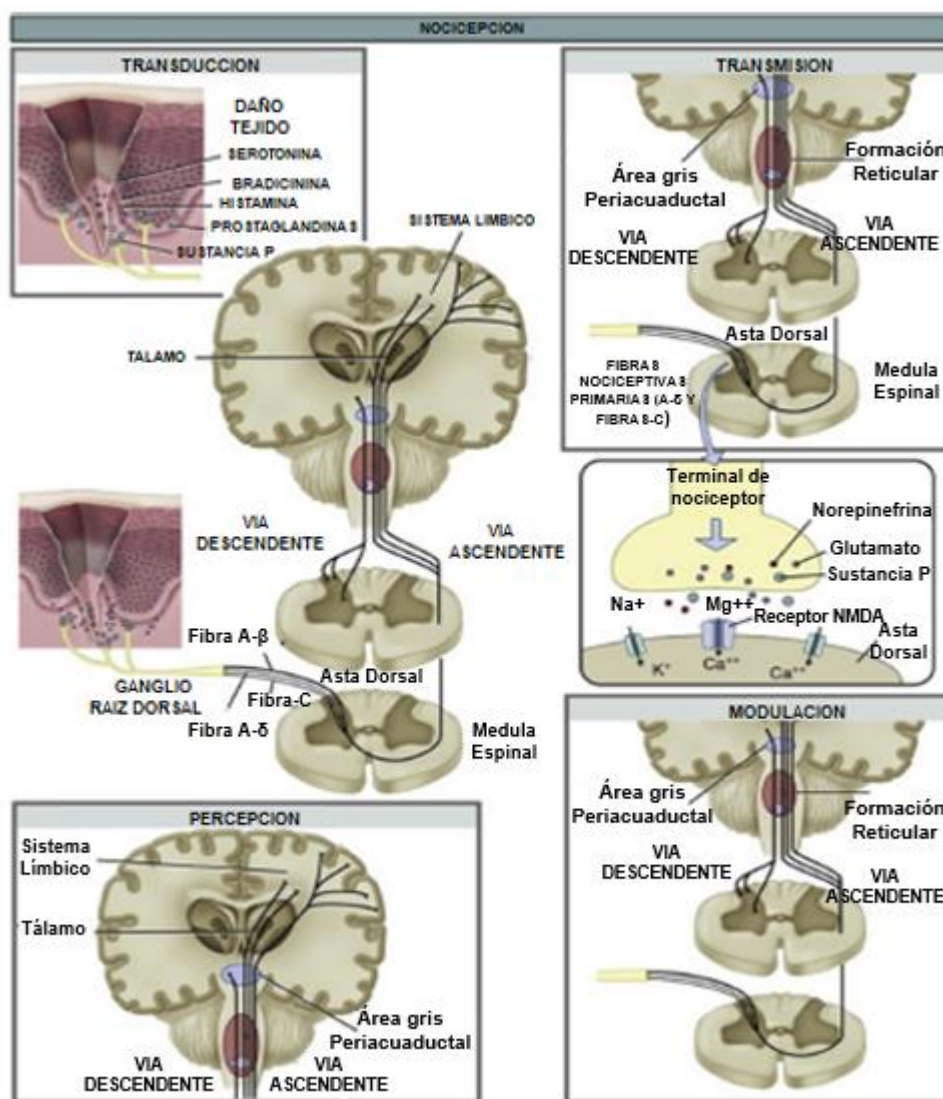


Figura 3. Fases de nocicepción del dolor.

Fuente: Tomado y adaptado de Elison, D. (2017). Physiology of pain. *Crit Care Clin N Am.* 29, 397-406. DOI: 10.1016/j.cnc.2017.08.001.

2.2.3. Sensibilización

Las vías neuronales encargadas de la percepción y modulación del dolor tienen plasticidad, eso significa que pueden modificarse en respuesta a un estímulo tanto emocional como físico. Las neuronas que transmiten la información dolorosa pueden sensibilizarse, esto por medio a los cambios tanto a nivel periférico como central (29, 30).

Cuando ocurre daño tisular se produce liberación de sustancias químicas que producen inflamación, estas activan los receptores a nivel periférico, lo que genera cambios en la sensibilidad de las neuronas que conducen la información nociceptiva. Por lo que un estímulo distinto al nociceptivo, como la presión en algún sitio donde existió daño tisular, podría traducirse en dolor, esto es lo que se define como alodinia. Puede ilustrarse cuando la intensidad del dolor que un individuo percibe es desproporcional al grado de la lesión ocurrido. Los receptores NMDA (N-metil-D- aspartato) en medula espinal son parte importante de esa neuroplasticidad ^(29;30).

Por otra parte, existe el fenómeno de *wind up* que se presenta por sensibilización de fibras C, por un estímulo constante que causa una respuesta aumentada (*wind-up*) progresiva en las neuronas de segundo orden; este mecanismo es el responsable de la hiperalgesia, es decir, el aumento de la sensación dolorosa posterior al daño de un tejido que contiene nociceptores ^(29;30).

2.3. Tipos de dolor

El dolor se puede clasificar según su origen y causa en dos categorías generales: nociceptivo y neurogénico, el primero se subclasificaría en somático, visceral e inflamatorio, mientras el segundo en causalgia y funcional. El psicogénico puro puede existir, pero es raro y controversial porque hay muchos factores que interfieren en su percepción ⁽³⁰⁾.

2.3.1 Dolor nociceptivo

Generalmente, es transitorio y responde a un estímulo nociceptivo, sea químico, mecánico o térmico, cumple un papel protector y se mantendrá tanto tiempo como el organismo necesite de esa protección, en ciertas situaciones el dolor podría persistir después de haber sanado la lesión inicial. ^(30;31)

Cabe mencionar, que es difícil predecir cuál individuo puede desarrollar dolor persistente posterior al dolor agudo como sucede con el dolor postquirúrgico, por lo que se vuelve fundamental el tratamiento temprano del dolor agudo para

prevenir el desarrollo del crónico. Esto requiere de estrategias terapéuticas para evitar sensibilización, se realiza por medio de analgésicos, AINES, bloqueadores de canales de sodio y opioides, considerando que como parte de la respuesta inflamatoria, existe una regulación a la alta de los receptores de opioides ^(30, 31).

En continuidad, debe de diferenciarse entre dolor somatogénico *versus* viscerogénico, que pueden tener una presentación similar, por lo que se debe tener en cuenta el dolor reflejo, las vísceras no tienen fibras A δ , pero sí fibras C que convergen en la sustancia gelatinosa en la médula espinal junto con los nervios somáticos periféricos por lo que el cerebro interpreta que el dolor se origina del nervio somático y no de las vísceras ^(30, 31).

Tipos de dolor nociceptivo

- *Somático*: se debe a lesión de tejido, se caracteriza por ser superficial cuando se trata de piel, o profundo, en caso de músculos, fascia y tendones, el mecanismo por el que se origina es por estímulo mecánico, térmico o químico; responden a acetaminofén, bloqueadores de sodio ya que bloquea la actividad de la fibra nerviosa, AINES, esteroides y opioides, se podría utilizar capsaicina para inhibir el receptor fibras C.
- *Visceral*: es un dolor constante o calambre, pobre localización con respuesta autonómica, se origina por distensión visceral, responde con AINES y antiespasmódicos.
- *Inflamatorio*: la inflamación es una reacción del organismo de protección natural a una injuria, se produce tras la liberación de sustancias inflamatorias en la periferia por células en la zona de daño que bajan el umbral de los nociceptores o por hiperactividad de neurona nociceptivas en SNC, que se conoce como inflamación neurogénica, es un dolor localizado o difuso, asociado con inflamación localizada, responde con AINES y esteroides ya que disminuyen - inhiben la liberación de dichas sustancias pro - inflamatorias.

2.3.2. Dolor neurogénico

Este aparece como consecuencia directa de lesión primaria o disfunción al sistema somatosensorial, lo que lleva a cambios a largo plazo en las vías del dolor; lo anterior se define como neuroplasticidad. En el procesamiento anormal de la información, hay una amplificación del dolor sin estimulación por injuria o inflamación, es descrito como una sensación quemante, caracterizado por sensibilidad aumentada al estímulo doloroso y no doloroso con hiperalgesia y alodinia e incluso el desarrollo de dolor espontáneo ^(30, 31).

Según su origen, se describen en periférico (lesión nerviosa por causa vascular, mecánico, o química), esto aumenta la sensibilidad y excitabilidad de las neuronas de primer orden y a nivel del asta posterior de médula espinal puede estar asociado a una actividad simpática y generar cambios autonómicos; y como central, cuando hay lesión o hiperactividad a nivel espinal o supraespinal, existiendo una estimulación repetitiva y progresiva de fibras C en el asta dorsal, lo que aumenta la sensibilidad central. No se clasifica como agudo o crónico, ya que puede desarrollarse en días, semanas o meses, se localiza debajo del sitio de lesión ^(30, 31).

En resumen, el mecanismo se debe a cambios en la sensibilidad de las neuronas disminuyendo su umbral, impulsos espontáneos por regeneración de nervios periféricos, alteraciones en raíz del asta dorsal de médula y tracto espinotalámico, como respuesta a la lesión nerviosa, pérdida de la inhibición y estimulación de neurotransmisores excitatorios en asta dorsal, pérdida de modulación, interneuronas hiperexcitables por fibras A β , liberación de citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento por células de la glía, y alteración estructural y funcional del procesamiento cerebral ⁽³⁰⁾.

El tratamiento se enfoca en revertir o reducir esa hiperactividad, lo cual es difícil de conseguir por la complejidad de su origen por lo que debe abordarse de manera multimodal utilizando opioides, anticonvulsivantes, antiarrítmicos,

antidepresivos y antagonistas de receptores de NMDA, ya que disminuyen la hiperactividad, inclusive de manera profiláctica ^(30, 31).

Tipos de dolor neurogénico

- *Funcional*: ocurre cuando no hay lesión anatómica definida en sistema nervioso, pero hay una disfunción en los mecanismos de modulación del dolor, esto debido a la activación de sistemas endógenos excitatorios que pueden ampliar la señal nociceptiva o por disfunción de los mecanismos inhibitorios. El tratamiento se enfoca en reducción de hiperactividad y en activación de la inhibición endógena; los anticonvulsivantes y antiarrítmicos reducen la actividad al afectar los canales iónicos, y los antidepresivos activan la inhibición por aumento de serotonina y norepinefrina.
- *Causalgia*: caracterizado por ser espontáneo, paroxístico, su mecanismo es debido a lesión, ya sea periférica o central, responde a opioides, anticonvulsivantes y antidepresivos.

2.4 Dolor agudo postoperatorio

El dolor agudo es un síntoma frecuente de consulta, tiene como objetivo alertar al organismo acerca de algún insulto (lesión, enfermedad, procedimiento quirúrgico, parto), con el fin de prevenir mayor daño ⁽³²⁾.

En el caso del dolor agudo postoperatorio cumple con la misma definición general de dolor, que es aquella sensación física, mental o emocional no placentera con ciertas características asociadas como es la presencia de signos vegetativos, la respuesta psicológica o cambios en el comportamiento. Es fácilmente localizable, predecible, usualmente tiene una duración de horas a días, raramente se prolonga por más de un mes, debido a que es provocado por un estímulo identificable que desaparecerá tan pronto la lesión o el daño que originó el dolor desaparezca, por lo que el dolor agudo es autolimitado ⁽³²⁾.

Es decir, llevará al individuo en busca de ayuda en minutos, horas o unos cuantos días de iniciado el evento, su intensidad máxima es a las 24 horas y

posteriormente, irá disminuyendo progresivamente; si se ignora por un tiempo puede evolucionar a la cronicidad, es decir, a seguir presente aunque el daño que le dio origen haya desaparecido ⁽³²⁾.

El dolor agudo postoperatorio es un típico ejemplo de dolor agudo. Todo procedimiento quirúrgico está asociado con cierto nivel de dolor; es una de las grandes preocupaciones de los pacientes al someterse a alguna cirugía, por lo que la Asociación Americana de Anestesiólogos (ASA por sus siglas en inglés) define al dolor agudo post operatorio como aquel dolor que está presente en el paciente quirúrgico debido a la enfermedad, el procedimiento y sus complicaciones o una combinación de ambos ⁽³³⁾.

El dolor agudo es un generador de estrés que dispara la respuesta neuroendocrina, inmune e inflamatoria del organismo, lo que lleva al aumento de ciertas hormonas, al catabolismo con pérdida de tejido, inmunosupresión, aumento del consumo miocárdico de oxígeno por aumento de la frecuencia cardiaca y del gasto cardiaco, con mayor susceptibilidad de tromboembolismo, vasoconstricción, disminución de la motilidad gastrointestinal y deterioro de función pulmonar, lo que conlleva a un aumento de la morbimortalidad. El exceso de estrés no es originado solamente por el dolor, está influido tanto por el padecimiento actual, como por la lesión o el procedimiento quirúrgico ⁽³²⁾.

También, se debe tomar en consideración que debido al dolor, se presentan cambios a corto plazo a nivel psicológico, la mayoría experimenta preocupación o miedo. La posibilidad de que estos persistan en el tiempo se puede reducir con una adecuada preparación psicológica durante la preparación preoperatoria; es fundamental ya que la duración del dolor puede verse significativamente afectada dependiendo del grado de cambios psicológicos ⁽³²⁾.

Como parte de la respuesta fisiológica al estrés quirúrgico, existen reflejos segmentales, los cuales aumentan la tensión y espasmo de músculo esquelético, aumentando el consumo de oxígeno y producción de lactato. Los reflejos suprasegmentales aumentan el tono del sistema nervioso simpático, esto trae consigo taquicardia, mayor volumen eyectado, aumento del trabajo cardiaco,

mayor consumo de oxígeno miocárdico y disminución del tono del músculo liso en tracto gastrointestinal y urinario, estimula el eje hipotálamo – hipófisis – glándula adrenal, lo que aumenta la tasa metabólica, esencialmente el catabolismo. Los cambios psicológicos de preocupación y miedo que acompañan el dolor colaboran con la respuesta al estrés estimulando el hipotálamo, todo esto como parte de la activación del sistema complejo de integración y percepción del dolor ⁽³³⁾.

Hay cambios funcionales en distintos sistemas del cuerpo que son desencadenados por el dolor, estos se mencionaron en forma general previamente como respuesta al estrés provocado por la cirugía, la cual varía dependiendo del procedimiento, y la lesión, que aumentan las complicaciones y la recuperación de los pacientes (ver Figura 4) ⁽³³⁾.

- *Cambios en funciones respiratorias:* procedimientos en epigastrio y tórax reducen la capacidad vital (CV), la capacidad funcional residual (CFR), volumen tidal (VT), volumen residual (VR), y volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1). La respuesta refleja genera aumento del tono de músculos abdominales y limitación diafragmática, esto resulta en una disminución de la compliance pulmonar, inestabilidad para respirar profundamente y expectoración. En casos más avanzados es seguido por hipoxia, hipercapnia, retención de secreciones, atelectasias y neumonía. Un intestino distendido por íleo postoperatorio o por vendaje muy apretado puede llevar a restricción ventilatoria, y en otras ocasiones el paciente teme respirar o expectorar debido al dolor ⁽³³⁾.
- *Cambios cardiovasculares:* la estimulación simpática causa taquicardia, aumenta el trabajo cardíaco y consumo miocárdico de oxígeno, esto lleva a individuos susceptibles a isquemia e incluso, infarto al miocardio. El paciente restringe su actividad física por el miedo al dolor, lo que lleva a estasis venosa, agregación plaquetaria con posible trombosis venosa y tromboembolismo.

- **Cambios gastrointestinales y urinarios:** el dolor trae hipomotilidad intestinal y parálisis, debido a la activación simpática que disminuye la actividad del músculo liso, asociado a náusea, vómito, y a nivel urinario disminuye la motilidad de uréteres y vejiga produciendo retención urinaria ⁽³³⁾.
- **Cambios neuroendocrinos y metabólicos:** esto debido a los reflejos suprasegmentales que aumentan el tono simpático, estimula el hipotálamo, con el aumento consecuente de catecolaminas y hormonas (cortisona, hormona adrenocorticotropa ACTH, hormona anti – diurética ADH, hormona de crecimiento, glucagón, aldosterona, renina, angiotensina II) y disminuye las hormonas anabólicas (insulina, testosterona), todo esto conlleva a retención de agua y sodio, aumento de glucosa en sangre, ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos y lactato. Existe un estado catabólico con un balance nitrogenado negativo como resultado ⁽³³⁾.
- **Cambios psico mentales:** se desencadena miedo, ansiedad, enojo, dificultad para relacionarse, esto puede inducir insomnio o exacerbarlo ⁽³³⁾.

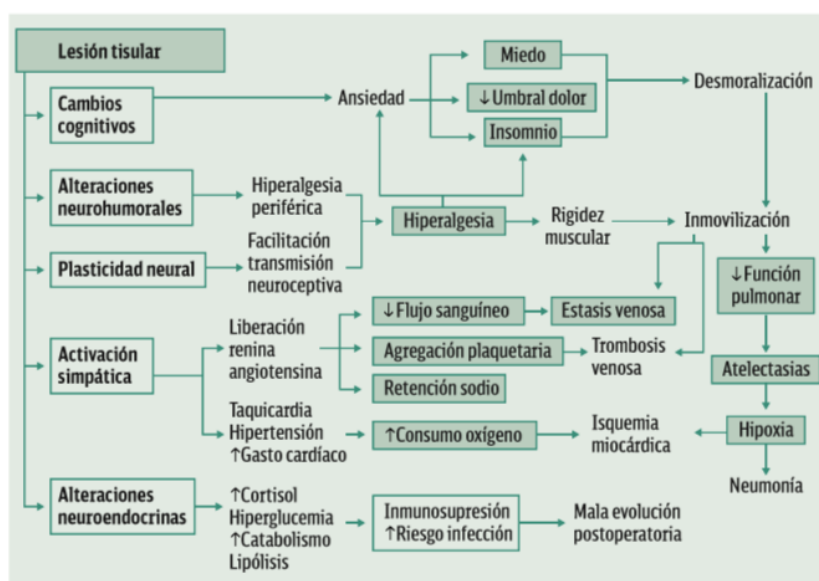


Figura 4. Consecuencias clínicas del dolor agudo.

Fuente: Tomado y adaptado de López, S., Gutiérrez, A., Vásquez, A. 2017. Claves para optimizar el tratamiento del dolor agudo postoperatorio domiciliario en cirugía ambulatoria. Asociación Española de cirugía mayor ambulatoria. Madrid. Grupo Menarini.

El dolor agudo postoperatorio es tratado de manera subóptima; para el 2011, en los Estados Unidos, el 80% de los pacientes sufrían de dolor postoperatorio. Menos del 50% de esta población recibió un manejo adecuado del alivio del dolor y 75% presentaron dolor de intensidad moderada a severa. En estudios de encuestas de satisfacción se ha demostrado que el dolor postoperatorio junto con náuseas y vómitos, son las complicaciones por la que los pacientes estarían dispuestos a pagar de más para evitarlos ^(2, 33).

El adecuado manejo del dolor conlleva a implicaciones en los indicadores de calidad de los servicios de salud percibidos tanto por el paciente, familiares y el sistema. El dolor postoperatorio no tratado o abordado de forma inadecuada influye directamente en la morbimortalidad así como en la economía; es una causa de retraso en el egreso, aumento de la estancia hospitalarias en un 32%, ingreso no planificado en un 25%, consulta al servicio de urgencias en los primeros 30 días postcirugía entre 1-6%. Además, agrava el deterioro funcional, limita la realización de actividades diarias, movilización y con ello, la capacidad de participar en la rehabilitación postoperatoria, retrasando el retorno a la vida laboral y un aumento de la carga familiar, por todo esto es que el alivio del dolor y su control clínico debe ser una prioridad fundamental ⁽³³⁾.

El dolor agudo postoperatorio se puede clasificar de la siguiente manera:

1. *Dolor en reposo*: es de intensidad moderada, disminuye con las horas y días, responde a dosis adecuada de opioides, analgésicos y AINES ⁽³²⁾.
2. *Dolor en movimiento*: como lo dice su nombre, aparece con el movimiento, afecta a la herida quirúrgica, y es distinto dependiendo del procedimiento quirúrgico. La intensidad severa, tarda tiempo en ceder. En cirugía abdominal es provocado por tos o la respiración profunda; con la amigdalectomía al deglutir; en cirugía ortopédica, al recibir la terapia de rehabilitación o deambular. Responde mal a los opioides ⁽³²⁾.
3. *Dolor a la estimulación alrededor de la herida*: aparece ante estímulos mecánicos o térmicos, habitualmente indoloros como el roce de las

sábanas, lo que se define como alodinia, o ante estímulos ligeramente molestos que sería hiperalgesia ⁽³²⁾.

La gran mayoría de los registros de dolor agudo postoperatorio se refieren a dolor en reposo, con pocos datos sobre el control del dolor dinámico ⁽³²⁾.

Esto lo que representa son cambios tanto en el sistema nervioso central y periférico tras la lesión del procedimiento quirúrgico, por lo que la mejor manera de tratar el dolor agudo postoperatorio es enfocada en la analgesia multimodal para atacar las distintas vías del dolor ⁽³³⁾.

En este proceso intervienen dos tipos de mecanismo de sensibilización:

- La *hiperalgesia periférica o primaria* lo que se define como la hiperactividad de nociceptores periféricos, es considerada responsable del dolor incisional agudo, esto es producido por la liberación de sustancias como el potasio, prostaglandinas, histamina, o bradicininas que estimulan y sensibilizan el receptor y la respuesta inmunológica. Lo anterior, provoca una disminución del umbral al dolor tanto en el sitio de lesión como a sus alrededores por lo que se traduce clínicamente como una respuesta hiperálgica en la zona inmediatamente próxima a la herida ⁽³⁰⁾.
- La *hiperalgesia central o secundaria* es un fenómeno de sensibilización del sistema nervioso central, su mecanismo se explica por una alta frecuencia de reclutamiento de fibras C, por un estímulo repetitivo o por estimulación tónica, lo que lleva a un aumento de la percepción del dolor; aún si la intensidad del estímulo se mantiene constante, esta sensibilización espinal puede persistir minutos, horas o inclusive, días. La estimulación prolongada de receptores NMDA induce transcripción rápida de genes, que resulta en sensibilización del receptor. Esto lo que genera es una plasticidad de las neuronas de segundo orden, reduce su umbral de reclutamiento lo que produce hiperalgesia y alodinia, en zonas circundantes de la herida que podría persistir después de que sane la lesión y originar dolor crónico entre los 6 meses al año post procedimiento, razones por las que se debe tratar

el dolor agudo de manera temprana y agresivamente, a manera de reducir la probabilidad de cronicidad por los procesos de sensibilización ⁽³⁰⁾.

Los procedimientos quirúrgicos se clasifican según la intensidad del dolor que producen: en leve, moderado o severo; esta clasificación toma en cuenta factores quirúrgicos, anestésicos y del paciente. La cirugía abdominal, torácica y ortopédica están clasificadas como las más dolorosas, pues consumen mayor cantidad de analgésicos; otras como colecistectomía laparoscópica, hemorroidectomía y amigdalectomía han presentado en revisiones sorprendentemente dolor intenso ya que se consideraba eran procedimientos con dolor leve-moderado (ver Tabla 2) ⁽³³⁾.

El daño nervioso periférico produce cambios en la plasticidad neuronal tanto a nivel periférico como central, que pueden desencadenar, en determinados pacientes, el dolor postoperatorio persistente. El factor de riesgo mejor establecido es el tipo de cirugía, con una alta incidencia de dolor crónico en aquellos procedimientos en los que se produce una importante lesión tisular y de estructuras nerviosas ⁽³²⁾.

Los factores que se relacionan con mayor riesgo de cronificación del dolor son: el tipo de procedimiento quirúrgico, la presencia de dolor previo a la cirugía, los factores psicosociales y la intensidad del dolor postoperatorio ⁽³³⁾.

Tabla 2. Intensidad de dolor postoperatorio según procedimiento quirúrgico

Procedimiento	Tipo de dolor	Intensidad de dolor
<i>Cabeza y cuello</i>		
Cirugía de ojo	Nociceptivo, neuropático (enucleación - cirugía de retina)	Leve-Severo
Craneotomía	Nociceptivo	Leve - Moderado
Cirugía extensa de ORL	Nociceptivo - Neuropático	Moderado – Severo
Oro-maxilo-facial	Nociceptivo - Neuropático	Leve-Severo
<i>Tórax</i>		
Toracotomía	Nociceptivo - Neuropático	Moderado-Severo
Mastectomía	(Riesgo de dolor crónico postoperatorio)	
<i>Cirugía Cardíaca</i>		
Bypass	Nociceptivo	Moderado - Severo
<i>Abdomen alto</i>		
Laparotomía	Nociceptivo	Moderado – Severo
Colecistectomía laparoscópica	(somático/visceral) - neuropático	Leve – Moderado
Nefrectomía		Leve - Severo
<i>Abdomen bajo</i>		
Histerectomía	Nociceptivo - neuropático	Leve – Severo
Prostatectomía radical	Nociceptivo	Moderado – Severo
Hernia	Nociceptivo - neuropático	Leve – Severo
<i>Extremidades</i>		
Cirugía vascular	Nociceptivo	Leve – Moderado
Reemplazo de cadera	Nociceptivo	Leve – Severo
Reemplazo de rodilla	Nociceptivo	Moderado – Severo
Artroscopia	Nociceptivo	Leve – Moderado
Amputación	Nociceptivo - neuropático	Moderado – Severo
Cirugía de hombro	Nociceptivo	Moderado – Severo
<i>Columna</i>		
Laminectomía, Dissectomía		Leve – Severo
Fusión espinal	Nociceptivo - neuropático	Moderado – Severo

Fuente: Tomado y adaptado de Málek, J., Ševčík, P. 2017. Postoperative pain management. Mladá fronta. Tercera edición. Praga.

Para un manejo óptimo del dolor agudo postoperatorio y así disminuir el riesgo de cronificación se debe trabajar en conjunto de manera interdisciplinaria en todo el proceso transoperatorio; eso significa que el cirujano debe contar con la información adecuada antes de la cirugía y realizar la técnica quirúrgica menos agresiva posible. Enfermería debe dar información y educación prequirúrgica con

el fin de disminuir la ansiedad, poner en perspectiva las expectativas del paciente ante el dolor postquirúrgico y brindar un adecuado cuidado perioperatorio. En cuanto al anestesiólogo, este debe planificar la técnica anestésica -analgésica de acuerdo con el tipo de procedimiento y las características del paciente, cuidando las necesidades postoperatorias ^(31, 32).

Al respecto, existen diferentes factores que se relacionan con la presencia, intensidad y el consumo de analgésicos durante el periodo perioperatorio, como son ^(32, 33):

- *Genética*: existen componentes genéticos involucrados en la percepción del dolor, el efecto clínico de los polimorfismos es pequeño en la mayoría de la población. Actualmente, se estudian terapias analgésicas basadas en alteraciones genéticas y se plantea que determinar el genotipo del paciente preoperatoriamente, podría guiar el tipo y dosis de la terapia. Existen pacientes que no sienten dolor por mutación en subunidad α de los canales de sodio voltaje dependiente, generando esperanza de la terapia basada en genes. La alteración del citocromo P450 2D6 es estudiada por su efecto en el nivel analgésico cuando se utiliza codeína, ya que es necesario para la activación de prodrogas, si más bien en lugar de alteración existe una amplificación de este gen esto ocasionará un metabolismo acelerado del tramadol y la morfina (metabolizadores ultrarrápidos) lo que puede resultar en toxicidad significativa. En el caso del gen del receptor μ de los opioides (OPRM1 variante 118A→G, existen más de 100 variantes), el polimorfismo está presente: 17% de la población blanca y 49% en los asiáticos, también hay alteraciones en la producción de prostaglandinas (PTGS2 gen COX-2) lo que podría relacionarse en las diferentes respuestas entre los individuos a los inhibidores de COX-2. Se intenta producir una alteración ABCB1 (P-glicoproteína) que codifica un transportador que tendría relevancia clínica en identificar pacientes susceptibles a la depresión respiratoria inducida por opioides. El obstáculo principal es que está lejos de realizarse de rutina ya que no se han identificado todas las variantes y su efecto clínico, por lo que predecir una respuesta individual a un agente analgésico en particular no sería posible ⁽³⁴⁾.

- *Edad y sexo:* pacientes jóvenes y femeninas, inicialmente el dolor es más intenso, pero resuelven más rápido, contrario a hombres y adultos mayores ⁽³⁴⁾.
- *Exposición previa a opioides:* pacientes dependientes o tolerantes son de manejo difícil por lo cual se debe tamizar el riesgo, necesitan valoración del tratamiento previo (si lo que existe es un antecedente a exposición en el pasado o del actual en caso de uso crónico), ajuste de dosis, frecuencia y equivalencia ⁽³⁴⁾.
- *Expectativa y percepción de dolor:* pacientes con frecuencia tienen expectativas poco realistas que ameritan educación oportuna de lo que debe esperar, importante adecuada comunicación médico-paciente ⁽³⁴⁾.
- *Dolor previo:* tiene una relación directa con la intensidad del dolor que presentarán posteriormente al procedimiento quirúrgico ⁽³⁴⁾.
- *Trastornos psiquiátricos:* la depresión y ansiedad son los síndromes más asociados con presentar peores experiencias de dolor agudo, porque tiene una percepción y respuesta a los analgésicos diferente. Se asocian a personalidad catastrófica (darle demasiada importancia al peor resultado posible el cual es poco probable, o experimentar una situación como insostenible o imposible cuando apenas es desagradable o inconfortable), hipervigilancia e inflexibilidad ⁽³⁴⁾.
- *Comorbilidades:* obesidad, apnea obstructiva de sueño, asma, diabetes, trastorno de estrés post – traumático ⁽³⁴⁾.

2.4.1 Analgesia “preemptive”, preventiva y multimodal

Los efectos deletéreos se tiene claros, tanto físicos como psicológicos de un tratamiento inadecuado del dolor agudo postoperatorio, por lo que surge la interrogante de por qué no se maneja de la manera óptima. Se considera que las causas podrían ser multifactoriales, pero se debe tener en consideración que el dolor es una experiencia sensorial compleja que incluye tanto sensaciones como componentes cognitivos y emocionales. Además, los mecanismos del dolor son

múltiples, por lo que un tratamiento subóptimo del dolor puede atribuirse al menos en parte, a un entendimiento incompleto de la fisiopatología básica del dolor postquirúrgico y al inadecuado uso de los conceptos actuales en su manejo ⁽³⁵⁾.

En el manejo analgésico del dolor agudo postoperatorio existen conceptos muy importantes que se han implementado con gran utilidad y se han convertido en estrategias cuya finalidad es abordar de manera adecuada el dolor y así evitar que se presente con mayor intensidad, sus efectos físicos y psicológicos, además de la posibilidad de cronificación, estos son:

Analgesia “preemptive”

El primer estudio que definió el concepto de analgesia *preemptive* o anticipada, como lo traducen al español, se publicó en 1986 por Woof y Wall. Ellos realizaron un estudio en animales específicamente en ratas, llevando a cabo un modelo de hiperexcitabilidad central producida por estimulación eléctrica de fibras C y registrado en las neuronas del asta posterior de la médula espinal, logrando demostrar que la cantidad de morfina administrada sistémicamente para prevenir el desarrollo de hiperexcitabilidad era mucho menor que la que se necesita para revertirla una vez establecida esa hipersensibilidad. Lo anterior, sugería que la analgesia administrada antes de la incisión quirúrgica o amputación, disminuía el dolor agudo postoperatorio o la incidencia de dolor del miembro fantasma ^(33, 35).

El concepto se basa en la fisiopatología del dolor quirúrgico, donde la sensibilización periférica ocurre al liberarse todos los mediadores en el sitio de la lesión y se disminuye el umbral de las terminaciones nerviosas y la central que resulta de la hiperexcitabilidad en las neuronas del asta dorsal por los intensos impulsos del sitio de la herida, lo que dará como resultado la sensibilidad aumentada al dolor ⁽³⁵⁾.

Se define como aquellas medidas que se toman antes del procedimiento quirúrgico con el fin de evitar la sensibilización central, porque en teoría, se bloquea el impulso doloroso y así se reduce la amplificación de las señales

nociceptivas, lo que convertía el tiempo o el momento de implementación de la analgesia un aspecto importante del manejo del dolor. Por lo que no podría usarse como estrategia en pacientes que tengan dolor previo a la cirugía, considerando que el proceso de sensibilización ya se había desencadenado ⁽³²⁾.

Para lograr este tipo de analgesia debe ser “completa”, eso quiere decir que debe ser suficientemente profunda para bloquear todos los nociceptores, extensa para cubrir toda el área quirúrgica y con duración suficiente para cubrir completamente el tiempo del procedimiento como el periodo doloroso del postoperatorio ⁽³²⁾.

Muchas veces la definen de tres maneras posibles: una es que aquella que se inicia antes de la incisión; la segunda, la que previene la sensibilización central originada por la lesión incisional, es decir, que cubre solamente el periodo perioperatorio y la tercera, como aquella que se prolonga hasta el periodo postoperatorio previniendo la sensibilización central que se originó de la lesión incisional como de la respuesta inflamatoria que sería la definición más completa y que ha dado mejores resultados ⁽³²⁾.

Estímulos como el movimiento, la tos, los cambios de vendajes en el postoperatorio, pueden inducir la sensibilización, por lo que es crucial en la analgesia *preemptive* hacer un adecuado manejo en el postoperatorio (proteger de la aparición del dolor en dicho periodo). La anestesia loco - regional se puede utilizar en este tipo de estrategia, teniendo en cuenta que el sitio de la incisión puede contar con múltiple inervación y que todas estas deben estar cubiertas. El uso de AINES no es lo suficientemente profunda para lograr una inhibición de todos los nociceptores, la infiltración subcutánea de la herida con anestésico local no se extiende lo suficiente y la utilización de solo analgesia epidural podría no cubrir completamente el área en sitios con inervación heterogénea ⁽³³⁾.

En el caso del uso de opioides sistémicos se considera muchas veces una buena opción, ya que en el sitio quirúrgico se liberan numerosas sustancias que pasan a la circulación y actúan sistémicamente; en áreas con inervación múltiple, este tipo de medicamento reduce la nocicepción tanto segmental como

heterosegmental, pero debido a sus efectos adversos como sedación, constipación, retención urinaria y depresión respiratoria no se recomienda ⁽³³⁾.

La ketamina a dosis bajas tiene un efecto analgésico supraespinal, y a nivel espinal efectos antihiperálgicos; un ejemplo es cuando existe dolor visceral, el nervio vago lo trasmite a médula espinal y dispara el proceso de sensibilización, en este caso la combinación de analgesia epidural que actúa a nivel segmentario con una dosis baja de ketamina sistémica que actúa de manera heterosegmental sería una adecuada estrategia *preemptive* y evitar los efectos adversos de los opioides, nada más que debe aplicarse antes de la incisión y terminar posterior a la cirugía para que cumpla con la definición de analgesia anticipada ⁽³³⁾.

Conseguir una analgesia anticipada perfecta es difícil debido a que el dolor es multifactorial, está mediado por distintas sustancias químicas, en el caso del producido por un procedimiento quirúrgico se origina de manera heterosegmental, por lo que serían necesarias altas dosis de analgésicos para lograr cubrir de manera efectiva todos los sitios de procedencia del dolor, lo cual traería consigo la aparición de efectos adversos ⁽³³⁾.

Cabe mencionar que existen diferentes estudios randomizados, en los cuales se propone un debate sobre el beneficio de la aplicación de una analgesia previa a la herida quirúrgica, es decir, anticipada con respecto a post incisional, la mayoría de estos estudios comparan los efectos de la administración antes y después de diferentes drogas como AINES, opioides, ketamina, anestésicos locales y de distintas técnicas como infiltración local, intraarticular, bloqueo nervioso o catéter epidural y no mostraba una mejoría significativa del dolor postoperatorio. Esto podría deberse a que usan un solo medicamento, o una sola dosis que podría hacer que la duración del efecto no cubriera todo el procedimiento y permitiría una sensibilización central o periférica. Por lo que en los últimos años se ha llegado al consenso que utilizar una analgesia tipo *preemptive* no se traduce en un mayor beneficio clínico posterior a la cirugía, por lo que se podría concluir que el tiempo de administración de analgesia no está en relación con la incisión, pero aún sigue en estudio ⁽³³⁾.

Analgesia preventiva

En un concepto más amplio, su objetivo es minimizar la sensibilización inducida por el estímulo doloroso tanto en el intraoperatorio como postoperatorio. Para ser considerada como preventiva debe cumplir con dos requisitos, el primero es reducir el grado de dolor y el consumo de analgésicos postoperatorios con respecto a otro tratamiento, ya sea placebo o a la ausencia de tratamiento y el segundo la duración del efecto de la intervención farmacológica debe exceder la duración clínica de la acción de la droga utilizada ⁽³³⁾.

Esto se traduce de manera farmacológica en que una vez que pasan 5.5 vidas medias desde su administración, el efecto de las drogas no es clínicamente significativo, por lo que la analgesia preventiva implica que el efecto en el control del dolor se extienda al efecto analgésico (5.5 vidas medias). Por lo que una intervención se podría comenzar ya sea en el intraoperatorio como en el postoperatorio y tener efectos preventivos. Un ejemplo sería las infusiones de lidocaína intravenosas que han demostrado reducir el dolor postoperatorio por más de 48 horas, incluso meses ⁽³⁵⁾.

Su eficacia significaría que se está controlando la sensibilización en el postoperatorio, es decir la hiperalgesia secundaria.

Analgesia multimodal

El concepto de analgesia multimodal se desarrolló basado en el conocimiento que el dolor postoperatorio es complejo y multifactorial, entonces en lugar de utilizar un solo medicamento o técnica, se combinarían diferentes clases de medicamentos con distintos mecanismos de acción. Incluso se podrían colocar por distintas o la misma ruta y el objetivo sería que actuaran sinérgicamente en distintos sitios de la vía del dolor con una dosis menor para evitar efectos adversos y un alivio superior ⁽³⁵⁾.

Se concluye que la analgesia *preemptive* ha mostrado beneficios en animales; en humanos, los estudios no han mostrado un efecto clínico relevante, el momento de la administración de los medicamentos depende más de su farmacocinética y el tipo del procedimiento más que se administre antes de la incisión, por lo que se considera que el mejor modelo a seguir sería la analgesia multimodal ⁽³⁵⁾.

2.5. Dolor crónico postoperatorio

El dolor crónico pierde el objetivo biológico del dolor que es prevenir sobre un daño y generar en el individuo una respuesta o reacción que logre que el estímulo y por ende, la injuria se detenga, por lo que el dolor crónico no es considerado un síntoma sino más bien, una enfermedad ⁽³²⁾.

Es definido como aquel dolor que persiste más allá del tiempo usual de curación de la injuria que lo originó, se habla que este dura aproximadamente de 2-3 meses. El ejemplo más común es el dolor crónico post operatorio o más específicamente, el dolor persistente postquirúrgico. La onceava revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades lo define como: “el dolor que se desarrolla o aumenta de intensidad después de un procedimiento quirúrgico en el sitio de incisión o áreas relacionadas con la cirugía por más de 3-6 meses” ⁽³⁶⁾, considerado el tiempo que le toma a los tejidos sanar completamente y no explicado por otra causa como infección, malignidad o condición preexistente; se considera un continuo del dolor agudo postoperatorio ⁽³⁶⁾.

Desde 1990, inician las investigaciones sobre el dolor persistente post operatorio debido a que se comienza a notar el aumento en las visitas a los médicos debido a dolor posterior a un procedimiento quirúrgico. Para 1998, Crombie y colegas describen la transformación del dolor agudo al crónico. En 1999, se realiza el primer estudio epidemiológico y la primera revisión realizada por Pekins y Kehlet se publicó en 2002. Los estudios actuales se enfocan en identificar factores de riesgo que sirvan de predictores, elucidar el mecanismo de acción y definir las estrategias analgésicas que eviten la conversión del dolor agudo al crónico ^(37, 38, 39).

El dolor crónico post operatorio es considerado una complicación quirúrgica, el cual tiene un impacto negativo tanto en el sistema de salud como en la calidad de vida del paciente y su rehabilitación, con consecuencias legales y médico – económicas ⁽³²⁾.

Los pacientes pueden desarrollar dolor persistente después de procedimientos quirúrgicos comunes como hernioplastías, colecistectomías, cesáreas o más complejos como toracotomías o *bypass* coronario (ver Tabla 3). Se ha encontrado que entre un 10- 55% de todos los pacientes desarrollarán dolor crónico, esta variabilidad se debe a las distintas descripciones, valoraciones y percepciones de los individuos ante el dolor que utilizaron en los diferentes estudios. Se identificó que de ese porcentaje que desarrolla dolor crónico a 12 meses de la cirugía, un 11, 8% presentaría dolor de moderado a severo, un 2.2% severo y 35.4-57.1% dolor neuropático ^(32, 38).

Tabla 3. Incidencia en porcentaje dolor crónico postoperatorio

Incidencia (en porcentaje) de dolor crónico postoperatorio			
<i>Procedimiento quirúrgico</i>	<i>%</i>	<i>Procedimiento quirúrgico</i>	<i>%</i>
Amputación	30-85	Espondgioplastía	30
Toracotomía	5-67	Cesárea	12
Mastectomía	11-57	Varicectomía	27
Hernioplastia inguinal	0-63	Histerectomía	25
Esternotomía	28-56	Craneotomía	6-23
Colecistectomía	3-56	Resección abdomino perineal	12-18
Reemplazo total de rodilla	19-43	Reemplazo total de cadera	28
Implantes mamarios	13-38	Cirugía dental	5-13
Laparotomía (Gin)	32	Vasectomía	0-37
Prostatectomía	35	Bypass Coronario	10
Laminectomía y Fusión espinal	10-40		

Fuente: Tomado y adaptado de Málek, J., Ševčík, P. 2017. Postoperative pain management. Mladá fronta. Tercera edición. Praga.

2.5.1 Mecanismo fisiopatológico del dolor crónico

El mecanismo exacto por el cual se desarrolla el dolor crónico no está del todo claro. Un punto importante es el dolor agudo, persistente, posterior a un procedimiento quirúrgico considerado como un factor de riesgo o incluso, que el dolor crónico es un continuo de este. Es producto de discretos cambios fisiopatológicos e histopatológicos donde el daño al tejido tiene un rol determinante, ya que genera cambios profundos de los circuitos somatosensoriales tanto periféricos como centrales, generando sensibilización lo que provoca la hiperalgesia primaria y secundaria, esta última es fuente del dolor crónico ^(36,39,40).

El dolor después de una cirugía es una entidad muy específica que no solo se debe a una respuesta inflamatoria o lesión nerviosa aislada, generalmente es una combinación de ambos, incluso, muchas veces puede no existir lesión nerviosa. La intensidad del dolor se relaciona con la intensidad del impulso nociceptivo de la incisión y del grado de sensibilización periférica o central que modula la sensación post insicional ⁽³⁸⁾.

Todo inicia con la lesión periférica, específicamente la lesión nerviosa, la cual genera un estímulo constante e intenso en nociceptores provocando cambios que se describen de dos maneras: la modulación, un cambio reversible en la excitabilidad sensorial periférica y neuronas centrales debido a una modificación postraduccional de receptores y canales iónicos por activación de cascadas intracelulares de traducción de señales; la segunda, la modificación que representa una alteración a largo plazo, generalmente irreversible en la expresión de transmisores, receptores, canales iónicos o en la estructura, conectividad y supervivencia de neuronas, este mecanismo es el que se asocia más a la transición de dolor agudo en crónico ⁴⁰⁾.

Un concepto en el desarrollo del dolor crónico, especialmente en la transición de agudo a crónico, es la neuroplasticidad o remodelado físico de la

citoarquitectura neuronal, que evolucionó como un mecanismo de protección debido a que la lesión nerviosa provoca un estímulo doloroso espontáneo persistente, debido a un aumento o expresión nueva de canales de sodio. Esta actividad similar a un marcapaso ectópico, se trasmite a la médula espinal, generando cambios en la expresión de sinapsis de transmisores y receptores, al igual que en genes que modifican la transmisión y respuesta, esa lesión periférica resulta en interacciones neuroinmunes. Cuando se lesiona el axón su terminación distal se degenera y es envuelto por células inflamatorias, esto libera moléculas sensibilizadoras como el factor de necrosis tumoral (TNF, por siglas en inglés) que actúa en el axón aumentando su actividad ectópica. Si el axón no reconecta con su terminación muere, y el flujo hacia el sistema nerviosa central se ve perturbado permanentemente ⁽⁴⁰⁾.

Tanto el circuito sináptico como la conectividad con la médula espinal se modifican, las interneuronas inhibitorias encargadas de modular la transmisión del impulso, las cuales mueren por apoptosis dejando sin oposición la estimulación de la médula. Al mismo tiempo, las células gliales, especialmente la microglía que son como macrófagos centrales, remodelan sus conexiones sinápticas para amplificar la señal nociceptiva y que las fibras C generen más conexiones con el sistema nervioso central; estas células se vuelven más sensibles, reaccionan con más intensidad al estímulo y crean más conexiones con neuronas de segundo orden lo que da lugar a la sensibilización central ⁽⁴⁰⁾.

Estos eventos se describen como una respuesta excitotóxica a un impulso ectópico y a un cambio del sistema para lidiar con la liberación de glutamato. También se presentan cambios a nivel de la corteza, con pérdida de sustancia gris, las conexiones recíprocas entre médula y cerebro se alteran con un aumento de influencias facilitadoras descendentes y reducción en las inhibitorias ⁽⁴⁰⁾.

Comose mencionó, el principal mecanismo que explica el dolor crónico es la sensibilización tanto central como periférica. Fisiopatológicamente, al ocurrir una lesión del tejido se genera inflamación y lesión nerviosa, esto aumenta la síntesis y liberación de sustancias en el sitio, la denervación de las células de Schwann, la

activación de la microglía y la infiltración de macrófagos lo que provoca liberación de sustancia de las terminales nerviosas (Sustancia P, Aminoácidos) y de las células de segundo orden (Óxido nítrico, prostaglandinas), factor de necrosis alfa y factor de crecimiento nervioso, esto llevará a la activación y regulación a la alta del receptor COX2 que se encuentra tanto a nivel del sistema nervioso central como a nivel periférico.

Una vez activado, liberará PGE2, citoquinas, interleuquina 6 e interleuquina 1, la cual es al mismo tiempo una de las principales estimuladoras de COX2. Activará la proteína Quinasa A y proteína Quinasa B, acopladas a proteínas G, lo que generará una cascada de transmisión de señales que alteran los canales de sodio, disminuyendo el umbral de los nociceptores; aumentará la excitabilidad de segundas neuronas, alterará la conectividad y provocará la muerte celular produciendo sensibilidad periférica y el desarrollo de alodinia e hiperalgesia. Al mismo tiempo, desde la incisión, hay cambio a nivel de la expresión genética en neuronas de primer orden, raíz dorsal y afectando el nociceptor, aumentando la excitabilidad y transmisión a nivel del asta dorsal de médula, figura importante en la sensibilización central (ver Figura 5) ⁽³⁹⁾.



Figura 5. *Sensibilización Periférica.*

Datos: Eventos como inflamación, (1) daño al tejido, lleva a degradación de células de Schwann, infiltración de macrófagos a los tejidos, (2) causando liberación de sensibilizadores locales, (3) responsables de promover el aumento de sensibilidad nociceptiva.

Fuente: Tomado y adaptado de Pozek, J., Beausang, D., Baratta, J., Viscusi, E. (2016). The acute to chronic pain transition can chronic pain be prevented?. Medical the clinics.

En cuanto a la segunda parte, la sensibilización central, el estímulo provocado por la noxa es captado por nociceptores de las fibras C que tienen su cuerpo neuronal a nivel del ganglio de la raíz dorsal de la médula, en dicho sitio sucederá un estímulo constante que ocasiona la liberación de glutamato, el principal neurotransmisor estimulador del sistema nervioso el cual actúa sobre el receptor de NMDA. Dicho receptor está bloqueado por el Mg^{+} el cual es desplazado por la sustancia P liberada de las terminales de las fibras C, y permite el influjo de Ca^{++} , generando cambios en las neuronas de segundo orden, responsable de la hiperalgesia secundaria y tiene responsabilidad en la generación de dolor neuropático e inflamatorio (ver Figura 6) ^(39, 40).

En este proceso de sensibilización central, también están implicados los cannabinoides, específicamente los endocannabinoides (2-araquidonilglicerol, anandamida y palmitoietanolamida) derivados del ácido araquidónico, producidos predominantemente por la microglía en condiciones de neuroinflamación, no se almacenan en vesículas y son rápidamente sintetizados de novo. Los receptores (CB1 Y CB2) están expresados por todo el sistema nociceptivo, tanto del sistema nervioso central como periférico, se encuentran en la zona gris periacuaductal (CB1), el asta dorsal (CB1), células inmunes (CB2), microglía (CB2) y queratinocitos (CB2). Son receptores acoplados a proteína G y actúan a través de sinapsis inhibitoria retrógrada disminuyendo el calcio presináptico y aumentando la actividad de canales de potasio, disminuyendo así la liberación de glutamato, por lo que están involucrados en la vía moduladora descendente supraespinal desde el área periacuaductal y la zona ventromedial rostral de la médula ⁽⁴⁰⁾.

La vía del ácido araquidónico produce prostanooides las cuales potencian las bradicininas, estas sensibilizan las fibras C. La COX-2 metaboliza la anandamida y 2-araquidonilglicerol (2-AG) a compuestos prostanooides que potencializan su acción. Por lo que en un estado inflamatorio donde la COX-2 está regulada a la alta, se pierde el efecto anti-nociceptivo de los cannabinoides

debido a su metabolización por medio de la COX-2, al mismo tiempo sus metabolitos pueden generar un efecto pro-nociceptivo esto lo que se llama como la descomposición de los cannabinoides ⁽⁴⁰⁾.

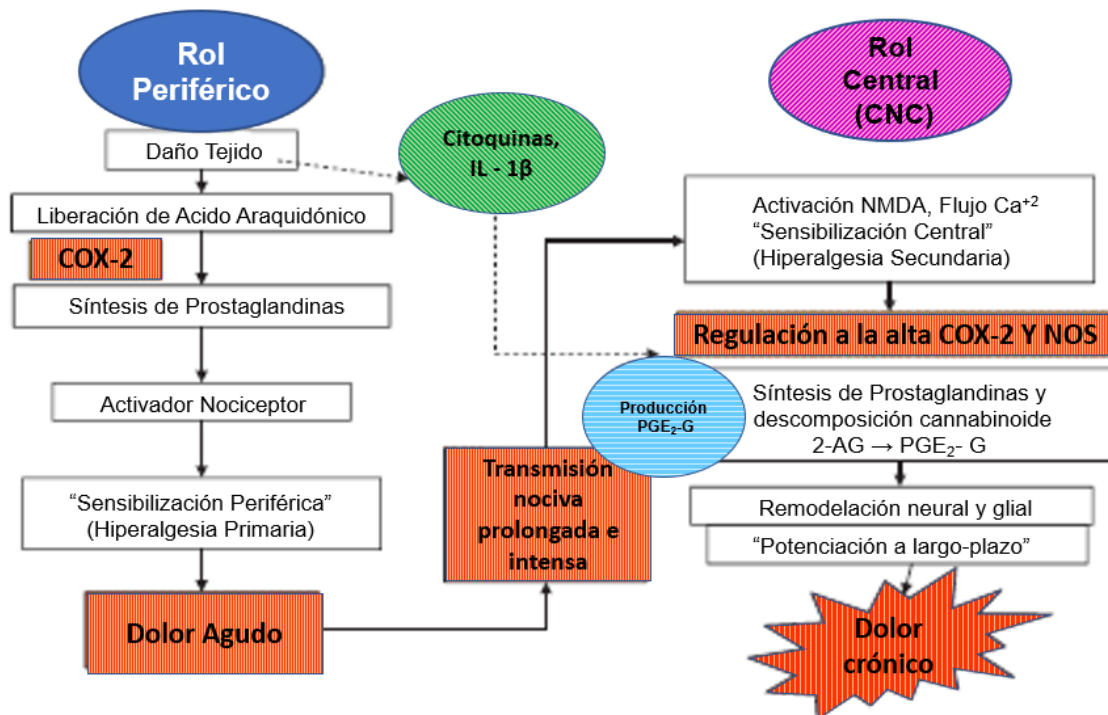


Figura 6. Papel de los receptores COX-2 y NMDA en el desarrollo de la sensibilización central y periférica en el dolor crónico.

Datos: Ciclooxygenasa -2 (COX-2), N-metil-D-aspartato (NMDA), Interleuquina 1- β (IL- 1β), Calcio (Ca^{2++}), Óxido Nítrico Sintetasa (NOS), 2-araquidonilglicerol (2-AG).

Fuente: Tomado y adaptado de Voscopoulos, C., Lema, M. 2010, ¿When does acute pain become chronic?, British Journal of Anaesthesia.

La vía descendente moduladora inhibitoria del dolor, especialmente la que viene del mesencefalo, de la sustancia gris periacuaductal, junto con la zona ventromedial rostral de la médula, tienen influencia en el desarrollo del dolor crónico al existir un estímulo constante, aumentan la expresión genética que promueve la excitabilidad y activación de microglia que provocará una amplificación de los impulsos estimuladores en el asta dorsal y junto con el tallo cerebral

contribuye a la sensibilización central, ya que este disminuye la modulación de la vía descendente ⁽⁴⁰⁾.

Por otra parte, se ha descrito que la corteza cerebral asociada a sensación de dolor podría verse alterada por la sensibilización, experiencias previas y factores culturales, ocasionando cambios estructurales en la actividad y conectividad, contribuyendo al desarrollo del dolor crónico. Incluso, se ha descrito que las características del circuito corticolímbico son las predictoras dominantes en un 60% del desarrollo del dolor crónico, ya que está en estrecha relación a la modulación del dolor por la vía descendente en el asta dorsal ^(39,40).

2.5.2 Factores de riesgo

Existen distintos factores de riesgo que predisponen a un individuo a desarrollar dolor crónico posterior a un procedimiento quirúrgico, los cuales se deben tener presentes al momento de realizar la valoración de cada paciente para así concretar un plan que logre disminuir las posibilidades que ocurra.

Asimismo, existen factores de riesgo específicos del paciente y otros específicos de la cirugía, se pueden clasificar en preoperatorios, transoperatorio y postoperatorios ^(36,38,39,40).

- Preoperatorios
 - *Demográficos*: entre estos se encuentran el género femenino y la edad, especialmente jóvenes y adultos. Aquellos que se encuentran en los extremos de la vida es menos probable que desarrollen dolor crónico como lo son los niños, los cuales tienen como factor de protección la neuroplasticidad, y los adultos mayores tienen pérdida de neuronas colinérgicas y esto genera una menor reactividad al dolor ^(39,41).
 - *Estilos de vida*: fumado, la obesidad altos índices de masa corporal (IMC > 30 kg/m²) han demostrado más riesgo debido a que la cirugía podría llegar a ser más complicada; por otra parte, la obesidad es un

estado proinflamatorio que ayuda a la sensibilización y altera el metabolismo de la glucosa, se ha visto que existe un nexo fuerte entre la intolerancia a los carbohidratos y el dolor crónico ^(36, 39).

- *Comorbilidades:* fibromialgia, migraña, síndrome de colon irritable, vejiga irritable, Síndrome de Raynaud, se han identificado como factores de riesgo posterior a histerectomía y hernioplastías ^(39,41).
- *Genética:* La variación interpaciente sobre percepción y sensibilidad al dolor, así como la respuesta a los analgésicos lleva a la identificación de componentes genéticos relacionado al dolor crónico. Existen variaciones genéticas en canales de sodio (Na 1.7) receptores de opioides μ , ciclohidrolasa GTP, variaciones en COX-2, y en la respuesta a los AINES. Lo más descrito son los polimorfismos en nucleótidos que inhiben la actividad de la catecol- o-metiltransferasa (COMT) y aumenta la sensibilidad (calor/frío) al dolor. Se han identificado más de 2000 variaciones en la expresión genética relacionadas al dolor crónico, pero se ocupan más estudios ^(36, 38,39, 40).
- *Psicosociales:* 60% de las personas con dolor crónico tiene comorbilidades psiquiátricas y desordenes de personalidad, son factores de riesgo independiente la ansiedad y la depresión. El miedo, al igual que los estados de hipervigilancia antes de una cirugía, está asociado a más dolor, pobre recuperación, y disminución de la calidad de vida, junto con la personalidad catastrófica y el neuroticismo. Entre los factores sociales, la falta de apoyo, el estrés, el estado marital (solteros), los arreglos de convivencia (vivir solo), bajo nivel de escolaridad, estado de ocupación (desempleo) y el grado de compensación contribuyen e influncian en el desarrollo del dolor persistente; al mismo tiempo, se relacionan las funciones cognitivas, la memoria fotográfica y las funciones ejecutivas ^(38, 39, 40).

- *Dolor prequirúrgico*: la presencia de dolor previo, no tratado, aumenta la duración de recuperación y favorece el dolor persistente, esto puede ser explicado ya que el tejido dañado produce sensibilización a largo plazo. Entre más intenso es el dolor previo mayor riesgo existe ^(39, 41).
- *Exposición Opioides*: pacientes que consumen opioides crónicamente requieren de 3-4 veces la cantidad de opioides que utiliza un individuo que nunca ha estado expuesto a estas sustancias, lo que sugiere fuertemente que facilita el riesgo de desarrollar dolor crónico ⁽³⁸⁾.
- *Actividad inmune*: ciertos haplotipos HLA predisponen al dolor crónico ^(38,41).
- Intraoperatorios
 - *Factores quirúrgicos*: para disminuir el riesgo, el objetivo es evitar al máximo lesionar los nervios. Existen distintas formas de lograrlo según el tipo de procedimiento quirúrgico, entre estas se destacan preferir abordajes laparoscópicos antes que abiertos. Realizar incisiones tipo Pfannensteil en lugar de en línea media según corresponda. En el caso de toracotomías es recomendable un abordaje anterolateral en lugar de posterolateral; al momento de suturar es preferible que se realice a través de las costillas (intracostal) con esto hay menor posibilidad de compresión nerviosa. En hernioplastia inguinal se reduce el riesgo disecando primero el nervio ilioinguinal y utilizando mallas ligeras. En cuanto a cirugía de mama, lo recomendable es preservar lo más que se pueda el nervio intercostobraquial, realizar biopsias de ganglio centinela y evitar la disección axilar ^(38,39, 41).

La experiencia de la unidad quirúrgica es un factor importante ya que existe mayor riesgo cuando el volumen de pacientes es bajo (< 60 cirugías) a cuando el volumen es alto (>100 cirugías), es importante

que el nivel de habilidades del cirujano sea alto ya que eso aumenta las posibilidades de realizar una adecuada técnica quirúrgica y reducir complicaciones post quirúrgicas como infección, hematoma y el grado de lesión de los tejidos ^(38,39, 41).

Otra condición que se debe tomar en cuenta es el tiempo quirúrgico, ya que según estudios, un tiempo >3h aumenta el riesgo de desarrollar dolor crónico postoperatorio ^(38,39, 41).

- *Técnica anestésica*: la escogencia de la técnica anestésica y analgésica adecuada puede reducir el riesgo de desarrollar dolor crónico ^(39,41).

Sobre la analgesia, el uso de altas dosis de opioides durante el transoperatorio aumenta el riesgo de desarrollar hiperalgesia y presentar mayor intensidad del dolor postoperatorio; la analgesia multimodal ha demostrado reducir el riesgo. Sobre la técnica de anestesia a elegir, existe mayor riesgo con anestesia general que anestesia neuroaxial, esto se podría explicar en teoría porque se genera un mayor bloqueo del flujo de los impulsos centrales con anestesia espinal, mientras que los halogenados pueden activar canales pro nociceptivos periféricos y esto facilitaría la inflamación neurogénica; tanto la anestesia epidural como la anestesia regional también disminuyen el riesgo ^(39,41).

- Postoperatorio

- *Dolor Postoperatorio*: el dolor incontrolable se considera un factor fuerte de riesgo por sí mismo para el desarrollo de dolor crónico e incapacidad funcional; al mismo tiempo, es importante el tamaño de la zona de hiperalgesia o alodinia alrededor de la herida, entre mayor sea más riesgo existe; al igual con el tiempo si el dolor está presente por más de 5 días el riesgo es mayor ^(39,41).
- *Radioterapia* ⁽³⁶⁾
- *Quimioterapia* ⁽³⁶⁾

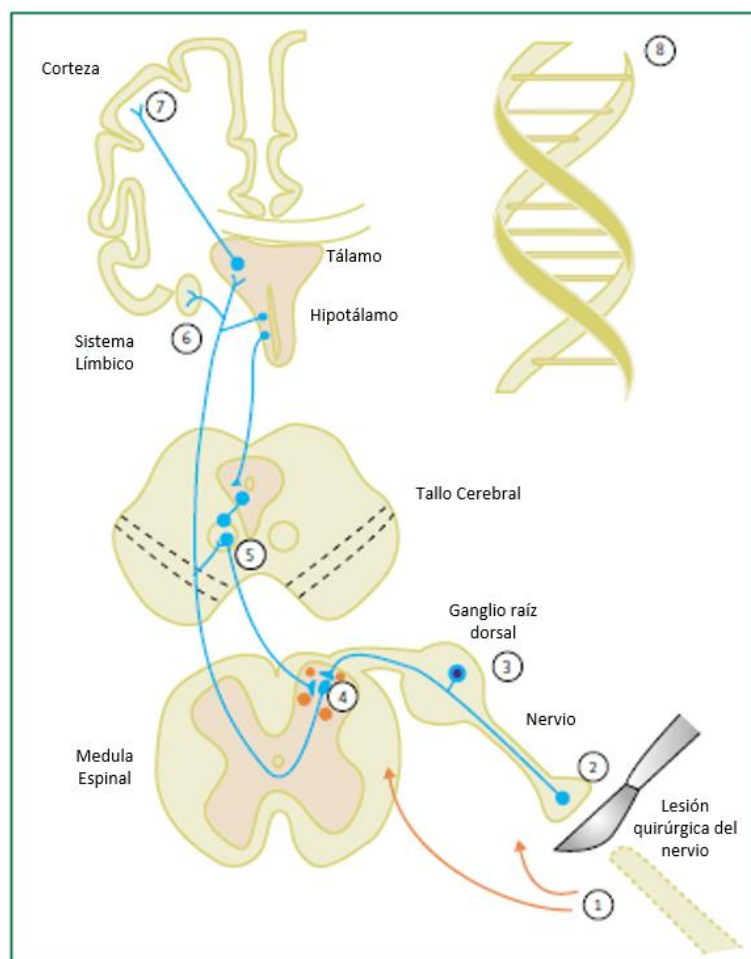


Figura 7. Sitios y mecanismo fisiológico del dolor crónico.

Datos: (1) Células de Schwann desnervadas e infiltración de macrófagos distal a lesión nerviosa produce sustancias locales y sistémicas que conduce señales dolorosas. (2) Neuroma en sitio de lesión es fuente de excitabilidad ectópica espontánea en fibras sensoriales. (3) Cambios en expresión de genes en ganglio de raíz dorsal altera excitabilidad, respuesta, transmisión y supervivencia de neuronas sensoriales. (4) Asta dorsal sitio de actividad alterada y expresión de genes produciendo sensibilización central, pérdida de interneuronas inhibitorias, activación de microglía, juntos amplifican el flujo sensitivo. (5) Controles descendentes del tallo cerebral modula transmisión en médula espinal. (6) Sistema límbico e hipotálamo contribuye alterando el humor, el comportamiento y reflejos autonómicos. (7) Sensación de dolor generado en corteza (experiencias pasadas, culturales y expectativas convergen para determinar lo que el paciente siente). (8) Genoma del ADN predispone (o no) paciente al dolor crónico y afecta su reacción al tratamiento. Fuente: Tomado y adaptado de Kehlet, H., Jensen, T., Woolf, C. 2006. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. Vol 367.

2.5.3 Predicción y prevención del dolor crónico postoperatorio

El dolor crónico postoperatorio está asociado a muchos factores de riesgo, y su fisiopatología es complicada y aún no está del todo dilucidada, por lo que se han realizado distintos cuestionarios y estudios con el afán de predecir de la manera más certera, cuál individuo tiene mayor posibilidad de desarrollarlo. Así se pueden valorar y planear las estrategias más adecuadas que logren disminuir su aparición ^(36, 39).

Existen los exámenes sensoriales cuantitativos preoperatorios (QST por sus siglas en inglés) que a la fecha son prometedores ya que han logrado predecir hasta un 54% la variación de respuesta al estímulo quirúrgico (su valor predictivo es mayor que un solo factor de riesgo). El examen que valora el umbral del dolor con estímulos eléctricos ha demostrado mayor valor predictivo que el mecánico o el térmico ⁽³⁹⁾.

También se ha utilizado para predecir el riesgo, la escala de clasificación verbal o escala visual análoga (EVA) y se ha visto que la suma del EVA postoperatorio de los días del 1-7 es más predictivo que el máximo valor reportado, lo que comprueba que la duración del dolor agudo se relaciona con el desarrollo del dolor crónico postoperatorio ⁽³⁹⁾.

La implementación preoperatoria tanto de los cuestionarios como de las pruebas sensitivas de manera rutinaria no se ha logrado debido al tiempo que consume y del personal necesario para implementarlo. Se han desarrollado distintos modelos basados en la interacción e identificación de los distintos factores de riesgo que contribuyen al dolor persistente postoperatorio, lo que se intenta es tener una herramienta predictiva del nivel de riesgo compuesto ⁽³⁸⁾.

Uno de esos primeros modelos se diseñó en 2003, por Kalkman y colegas, que lograron darle un valor a cada factor de riesgo a partir de un estudio randomizado, tomando en cuenta el componente psicológico, esto era para predecir la presencia de dolor severo en la primera hora postoperatoria que es uno

de los principales factores para desarrollar dolor crónico, obteniendo una especificidad del 61% y sensibilidad 74% ⁽³⁶⁾.

Para el 2013, Althaus y colaboradores desarrollaron un índice de predicción derivado de un metaanálisis que evaluaba 14 efectos biomédicos y el componente psicosocial, 5 de los 14 ítems fueron predictores independientes, de estos 4 son evaluables. Preoperatoriamente (dolor en sitio quirúrgico, dolor crónico en otro sitio, sobrecarga de capacidades, estrés) y uno postoperatorio (dolor moderado a severo en día 5), con tres factores positivos de esos cinco tenían más posibilidad de presentar dolor crónico que aquellos con cero o dos factores, el índice cuenta con una sensibilidad 74% y especificidad 65% ⁽³⁶⁾.

Existen modelos que se desarrollaron para cirugías específicas, para hernioplastía valoraban dos factores: el dolor discapacitante y la intensidad del dolor en respuesta a un estímulo de calor de 47°, pero no está validada; para cirugía de mama se desarrolló en Finlandia, un índice de predicción que consideraba 5 factores (IMC alto, dolor en zona quirúrgica, disección axilar, dolor máximo en primer día postoperatorio, y el máximo dolor en el séptimo día). Se logró predecir con éxito en el 74% pacientes, se replicó en Escocia (22% sensibilidad / 94% especificidad) y en Dinamarca (sensibilidad 47% / especificidad 84%) ⁽³⁶⁾.

Se ha planteado realizar estudios genéticos de manera preoperatoria para identificar haplotipos, sean protectores o agravantes del dolor, pero tanto el costo, el tiempo como el personal necesario y capacitado para llevarlo a cabo no se ha logrado implementar, y al mismo tiempo, aún no se han identificado todos los genes que podrían estar implicados para lograr identificarlos .

Todas estas valoraciones, cuestionarios e índices necesitan aún más estudios para lograr su validación e identificar cuál sería el ideal dependiendo de las características únicas de cada persona o la cirugía a la cual se va a someter, pero son un gran avance para lograr disminuir el desarrollo del dolor crónico y establecer la mejor terapia analgésica que ayude con ese objetivo ⁽³⁶⁾.

En cuanto a la prevención, lo que se ha propuesto es utilizar medidas terapéuticas que logren que los individuos en el postoperatorio disminuyan sus posibilidades de presentar dolor agudo de intensidad moderado-severo, actuando desde el preoperatorio, durante el transoperatorio y mantenerlos posteriormente tomando en cuenta que hasta el día 5-7 aún existe el riesgo ⁽⁴¹⁾.

Se propone la analgesia anticipada y preventiva, para reducir la sensibilización del sistema nervioso central, pero la evidencia es contradictoria, lo que tiene mayor peso es una analgesia multimodal, donde se aborden las distintas fases de la vía del desarrollo del dolor, y se logre disminuir el uso de opioides. Se recomienda el uso de anestésicos locales, bloqueos regionales o neuroaxiales con el fin de disminuir la sensibilidad periférica. El uso de inhibidores de COX-2 disminuye el uso de opioides, la sensibilización central y periférica, al mismo tiempo evitará la degradación de los cannabinoides endógenos por lo que logra un efecto anti nociceptivo. Con el objetivo de disminuir la sensibilización central, el uso de antagonista de los receptores de NMDA como la ketamina son de utilidad, al mismo tiempo el uso de adyuvantes como el esmolol, dexmedetomidina o gabapentinoides ha demostrado reducción del dolor y del consumo de opioides ⁽⁴¹⁾.

Capítulo 3. Manejo analgésico libre de opioides: ¿cuándo y por qué?

3.1 Opioides

3.1.1 Historia

La primera referencia al uso médico del opio se realizó en el año 3500 a.C, por parte de los Sumerios, quienes lo describían como un exudado lechoso secado al aire extraído de las cápsulas verdes de amapola o adormidera (*Papaver somniferum*), pasó de los Sumerios a través de los Asirios, Babilonios hasta los Egipcios que lo utilizaban para calmar el llanto de los niños y el dolor ⁽⁴²⁾.

Se sugiere que la palabra opio deriva del griego *opos* que significa jugo y *opion* que significa jugo de amapola, nombrado en La Odisea por Homero, como una sustancia que aliviaba el dolor e inducía el sueño; asimismo hacía referencia Hipócrates en sus escritos, el opio formaba parte de las sustancias del Mithridatium “el antídoto universal a todos los venenos” ⁽⁴²⁾.

Los viajeros árabicos llevaron el opio a China y a la India en los años 618-907 d.C, la dinastía china lo utilizaba principalmente para tratar la disentería. Entre el siglo X y XII, el opio llegó a Europa y Asia Menor ⁽⁴²⁾.

En 1803-1805, Friedrich Wilhelm Adam Sertumer aisló el primer alcaloide del opio, lo llamó inicialmente *Principium Somniferum*, posteriormente lo cambió a *Morphium* en honor al dios griego de los sueños, Morfeo, que según la mitología Greco- Romana, Morfeo vivía en una cueva llena de semillas de amapolas en el inframundo que estaba cerca del río del olvido y el desprecio (Lethe), también conocido como el río de la falta de atención. Su padre, el dios del sueño, Hipnos, es representado llevando una corona con flores de amapola y un cuerno que inducía al sueño del opio, un tallo de amapola o una rama goteando agua del río Lethe. Para el año 1818, sus alcaloides vegetales fueron reconocidos y se renombró a morfina ^(42, 43).

El Dr. Alexander Wood, inventor de la jeringa hipodérmica, fue el primero en administrar morfina intravenosa en 1853 y al mismo tiempo, el primero en reportar

una sobredosis de morfina al administrarla a su esposa que murió debido a depresión respiratoria ⁽⁴⁴⁾.

Durante la guerra civil estadounidense, la morfina se volvió el analgésico más popular, originando la “enfermedad de los soldados” que se refería a la dependencia/adicción que desarrollaron posteriormente, los veteranos de guerra ⁽⁴²⁾.

Para 1874, un farmacéutico británico, Alder Wright, logró sintetizar la diacetilmorfina (dimorfina) acetilando la morfina, la llamó heroína por sus “heroicas” cualidades analgésicas, se creó con el objetivo que fuera una alternativa no adictiva, pero mostró mayor poder adictivo que su antecesora con la misma potencia analgésica ⁽⁴²⁾.

3.1.2 Generalidades

La amapola del opio es una hierba anual, con un tallo erecto que tiene entre cinco a ocho cápsulas con flores blancas, rojas o moradas dependiendo de la variedad de amapola (*álbum*, *nigrum* o *giabrum*). Cuando se realiza algún corte en cualquier parte de la planta emana un látex blanco, para obtener el opio se realizan cortes horizontales a las cápsulas. El látex rápidamente se oscurece a un color café-negro y se endurece al exponerse al aire, en ese estado lo denominan “opio crudo”, este se seca a una temperatura no mayor de 70°C y se vuelve polvo, puede contener entre 10-10.5% de morfina anhidra ⁽⁴²⁾.

El opio está compuesto por una mezcla de distintas sustancias químicas, estas se pueden clasificar en no alcaloides entre los que están el agua (5-20%), el azúcar (20%), los ácidos orgánicos simples y ácido de amapola (3-5%) y los alcaloides que son bases débiles que hay más de 20 tipos. Los opiáceos son las sustancias que derivan de los alcaloides naturales del opio como la morfina o codeína, mientras que los opioides describen todas aquellas sustancias naturales o sintéticas que actúan sobre los receptores de opioides ^(42, 45).

En cuanto a su estructura química, se toma la morfina como el arquetipo (ver Figura 8), está formada por un anillo de benceno con un grupo hidroxifenólico en posición 3, un grupo hidroxialcohol en posición 6 y un átomo de nitrógeno, los grupos hidroxil pueden ser convertidos a éteres o ésteres, como pasa con la codeína que tiene un grupo metil en posición 3 o con la heroína que presenta un grupo acetil igual en posición 3 con un grupo diacetil en posición 6. La forma terciaria del nitrógeno es crucial en el poder analgésico de la morfina, las formas cuaternarias poseen menos potencia analgésica ya que no logran atravesar la barrera hematoencefálica. La morfina es un compuesto quiral por lo que es su forma levógira la que tiene propiedades analgésicas ^(42,43).

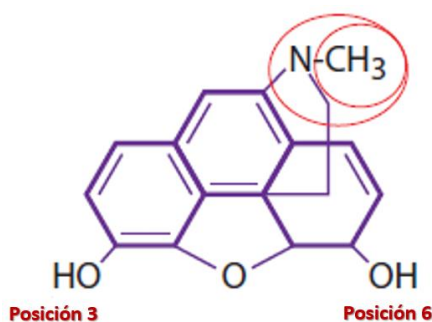


Figura 8. Estructura química de la morfina

Fuente: Tomado y adaptado Trescot, A., Datta, S., Lee, M. y Hansen, H. *Opioid Pharmacology*. 2008. Pain Physician.

Los opioides se pueden clasificar en: naturales como la morfina; la codeína, la cual cuenta con un efecto antitusivo y una potencia analgésica 10 veces menor que la morfina; la tebaína que carece de efecto analgésico, pero sirve de sustrato para sintetizar otros opioides y la papaverina, que posee poco efecto analgésico, pero relaja el músculo liso y al mismo tiempo, disminuye la conducción eléctrica e irritabilidad del miocardio, así como aumenta el periodo refractario. Existen también los opioides semisintéticos como la heroína, hidrocodona, oxicodona, hidromorfona, oximorfona y buprenorfina. Al igual se cuenta con opioides sintéticos como el tramadol, fentanilo, remifentanilo y metadona ^(42, 43).

En 1973, Candace Pert utilizó morfina radioactiva para localizar el sitio de acción de dicha sustancia y encontró que se unía a sitios específicos en el cerebro, los apodó receptores de morfina. Posteriormente, encontraron esos mismos receptores en ratones y no lograban explicar por qué estos animales tendrían un receptor afín a los alcaloides de la amapola, esto impulsó la búsqueda de sustancias endógenas que actuaran sobre dicho receptor. John Hughes y Hans Kosterlitz en 1975, descubrieron el sistema endógeno de opioides, a partir de ese momento se han identificado variedad de receptores, y la mayoría de opioides relevantes tienen su actividad primaria en el primer receptor descrito, el de morfina o lo que se conoce actualmente como receptor μ (42, 43).

Los receptores de opioides se encuentran distribuidos por todo el sistema nervioso central y periférico, esto incluye las neuronas primarias aferentes, las terminaciones nerviosas, la médula espinal, el mesencéfalo y tálamo. Al mismo tiempo, se han encontrado receptores en el sistema nervioso entérico, los cuales regulan la motilidad gastrointestinal y urogenital. Estos receptores también están presentes en células alveolares, células inmunes y células de Sertoli. Todos estos responden a sustancias tanto exógenas como endógenas (endorfinas, encefalinas y dinorfinas) secretadas en respuesta a estímulos nociceptivos y forman parte del sistema de modulación descendente (42, 43).

Los receptores fueron nombrados con una letra griega otorgada respectivamente según el prototipo de agonista con el que tenían afinidad. Existen más de 17 tipos de receptores de opioides entre ellos ξ , ι , λ y ζ (épsilon, iota, lambda y zeta), pero solo cuatro tipos principales. De estos, tres se pueden llamar clásicos, los cuales son: μ (MU, MOR) con sus subtipos μ_1 , μ_2 y μ_3 , δ (Delta, DOR) y κ (Kappa, KOR), y uno no clásico el nociceptivo/orfanina FQ péptido (N/OFQ), el cual al activarse, intensifica la actividad MOR, logrando ejercer un efecto analgésico con menos efectos adversos. Actualmente, los receptores σ (sigma) no son considerados parte de los receptores de opioides ya que no muestran gran afinidad a opioides clásicos, su activación no está reservada al agonista inverso

naloxona, y son estereoselectivos para los isómeros dextrorrotatorios y no levorotarios como la morfina (ver Tabla 4) ^(42, 43).

Tabla 4. Receptores principales de opioides ^(43;44)

Receptor	Agonista	Localización	Función
μ (MU, MOR, OP3) Subtipos	Morfina Endorfinas	Tallo cerebral Tálamo Corteza Sustancia periacuaductal	Analgesia supraespinal, depresión respiratoria,
μ_1 ,		Médula ventromedial rostral Médula espinal Tracto intestinal	Euforia, sedación, disminución motilidad GI, dependencia física Analgesia, serenidad.
μ_2			Euforia, Depresión respiratoria, prurito, liberación prolactina, dependencia, anorexia y sedación, miosis
μ_3			Vasodilatación
δ (Delta,DOR, OP1),	Delta-alanina-delta- leucina-enkefalina	Cerebro	Analgesia espinal y supraespinal, sedación, disnea, dependencia, disforia, depresión respiratoria, convulsiones
κ (Kappa, KOR, OP2)	Ketociclazocina Dinorfina	Sistema límbico, tallo cerebral, médula espinal	Psicomiméticos y efectos disfóricos, sedación, diuresis (inhibe ADH), miosis
(ORL1, NOR, OP4)	Nociceptina/orfanina FQ péptido(N/OFQ)	SN Órganos periféricos	Analgesia, tolerancia, Hiperalgnesia, recompensa, hambre

Fuente: Elaboración propia a partir de la investigación ^(43;44).

Los receptores están controlados por distintos genes, son receptores transmembrana acoplados a proteínas G, específicamente G_i , lo cual inhibe la fosforilación de la adenilato ciclasa y por ende, la activación del AMPc, que actúa como segundo mensajero en la activación de proteínas quinasas y transcripción genética de proteínas. El receptor presináptico al activarse, causa inhibición de la transmisión sináptica del estímulo doloroso ya que no se liberan las vesículas de retransmisor en la hendidura sináptica, mientras que el postsináptico inhibe la excitación neuronal en la médula espinal ⁽⁴³⁾.

Los receptores periféricos se localizan en las terminales presinápticas de las fibras nociceptivas C y A δ en la piel, peritoneo, articulaciones y vísceras, cuando estos se activan por algún agonista, inhiben los canales de calcio voltaje dependiente, se disminuye el AMPc y activan canales de potasio, ocasionando hiperpolarización de la célula, lo cual inhibe la liberación de neurotransmisores dolorosos como glutamato y sustancia P, logrando su efecto analgésico (ver Figura 9) ⁽⁴³⁾.

A nivel cerebral la activación de receptores μ en el área de recompensa tegmental ventral, inhibe la liberación de neurotransmisores inhibitorios como el GABA (Acido γ -aminobutírico) que se encarga de inhibir los eventos postsinápticos, por lo que se desinhiben las neuronas dopaminérgicas. Esto lleva a un aumento de dopamina hacia el área estriada y prefrontal de la corteza que causa un reforzamiento de dependencia y recompensa en receptores D2 que provoca la sensación de placer al utilizar opioides. Por otra parte, estimulan las vías descendentes inhibitorias de la nocicepción en el área gris periacuaductal que modulan el dolor a nivel medular y a nivel de la amígdala disminuyen la percepción emocional de dolor ⁽⁴³⁾.

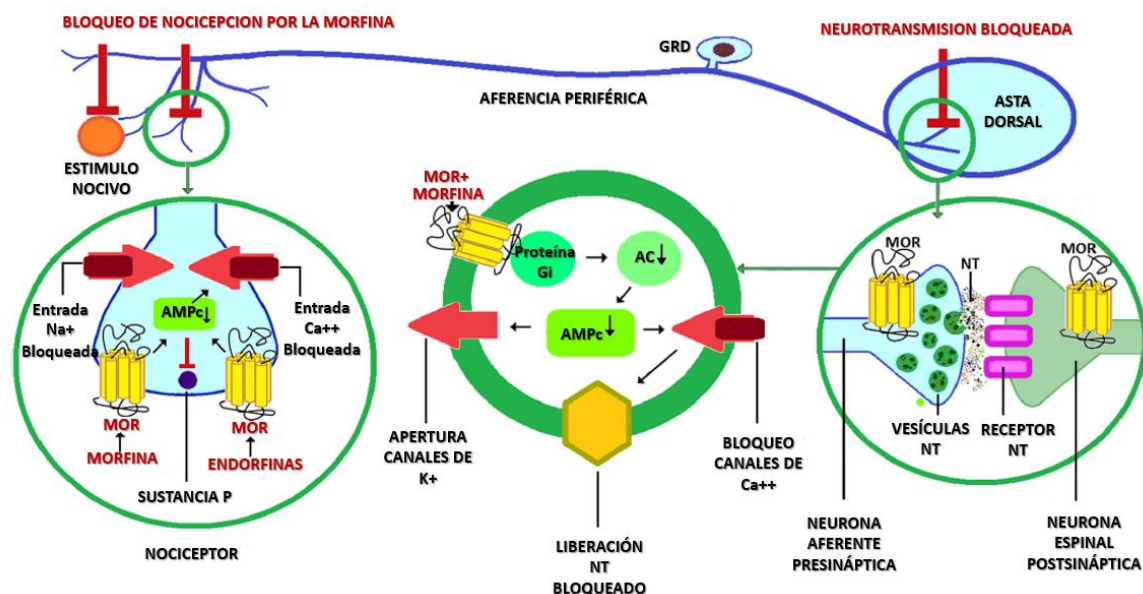


Figura 9. Fisiología del receptor de opioides.

Datos: La morfina bloquea el nociceptor periférico en la terminal del nervio aferente y la neurotransmisión en la hendidura presináptica. Activación de receptores μ de opioides (MOR) en la terminal aferente disminuye adenosina-monofosfato cíclico (AMPc) vía señalización de proteína Gi, esto bloquea la entrada de calcio y sodio por sus respectivos canales lo que inhibe la liberación de sustancia P; al mismo tiempo, inhibe la liberación del neurotransmisor a través de hendidura sináptica a la neurona postsináptica espinal, debido al bloqueo de canales de calcio y apertura de canales de potasio que hiperpolariza la célula.

Fuente: Tomado y adaptado de Wilson, R., 2019. Morpheus and the Underworld - Interventions to reduce the risks of opioid use after surgery: ORADEs, dependence, cancer progression, and anastomotic leakage. Journal of gastrointestinal surgery. DOI: 10.1007/s11605-019-04167-3.

Los opioides se clasifican en 4 clases: uno, los fenantrenos que son el prototipo de opioides entre ellos la codeína y la morfina; dos, los benzomorfanos que solo incluyen a la pentazocina un agonista/antagonista con gran efecto disfórico; tres, las fenilpiperidinas que incluyen al fentanilo con mayor afinidad a receptores μ y cuarto, los difenilheptanos donde la metadona es su principal representante. Aparte, se encuentra el tramadol, el cual es considerado un opioide atípico análogo de la codeína con agonismo parcial por receptores μ y con actividad central estimulando las reacciones originadas por serotonina,

catecolaminas y GABA. Los opioides también se pueden clasificar en agonistas, agonistas/antagonista, agonista parcial o antagonista, esto según la afinidad y eficacia que presenten, afinidad definida como la fuerza de interacción entre la sustancia y su receptor y eficacia la fuerza de la actividad o del efecto en respuesta a esa unión. Los agonistas tienen ambas características, los antagonistas tienen afinidad, pero no eficacia, no generan una respuesta, y un agonista parcial tiene afinidad, pero su respuesta, es decir, su eficacia es parcial (43, 44).

Se metabolizan la gran mayoría a través del hígado por glucoronidación o por el sistema de citocromos P450(CYP), no hay evidencia clara de metabolismo renal, pero es un sitio importante de excreción. Muchas veces la acción y los efectos adversos son provocados por los metabolitos generados del metabolismo de los opioides (44).

Los opioides se han utilizado desde cientos de años atrás, específicamente los derivados naturales del opio con fines analgésicos, antitusivos o recreacionales. Actualmente, son utilizados tanto opioides naturales como sintéticos, siendo la piedra angular en el manejo del dolor agudo y en cuidados paliativos, donde el objetivo es que el uso sea limitado. Al mismo tiempo, forman parte del tratamiento del dolor crónico no oncológico, lo cual ha llevado a cuestionarse si estos medicamentos lograsen mantener su eficacia a través del tiempo al utilizarse indefinidamente. Actualmente, su uso en el manejo de dolor perioperatorio ha ido en aumento, lo cual llevó a la llamada “crisis de los opioides” en los Estados Unidos, debido al mal uso que se les daban ocasionando adicción y muertes (46).

Aproximadamente, el 99% de los pacientes quirúrgicos reciben opioides en algún momento durante su estancia, pacientes que requirieron opioides durante su transoperatorio, posiblemente lo utilizarán muchas veces más durante el postoperatorio a dosis mayores, esto se llama la paradoja de los opioides que va en relación con el desarrollo de tolerancia aguda a los opioides y la hiperalgesia. En pacientes que utilizan crónicamente opioides, el control del dolor se torna más

difícil ya que deben tener algún grado de tolerancia y podrían desarrollar hiperalgesia ^(7, 46).

En el caso de los pacientes *naïve* pueden presentar la paradoja y si se suspenden abruptamente pueden caer en abstinencia, tienen mayor riesgo de convertirse en consumidores crónicos, esto se define como el uso por más de 90 días de opioides tras el procedimiento quirúrgico ^(7;46).

Entre los factores de riesgo que existen de convertirse en un consumidor crónico de opioides está el uso perioperatorio de benzodiazepinas e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, padecer diabetes, ser pacientes jóvenes, tener ingresos bajos, así como también consumir dosis altas y prolongadas de opioides y contar con prescripciones donde se acumulen más 700 mg equivalentes de morfina, en 30 días, o tener una segunda prescripción (es decir recetas por más de dos meses), el riesgo aumentará cada día a partir del tercer día de medicación ^(7, 46).

Los efectos tanto deseados como no deseados o lo que se denomina efectos adversos resultan diferentes según la localización del receptor y su interacción con el opioide; el efecto deseado más importante es la analgesia que sucede al interactuar con los receptores del sistema nervioso central y periférico. Los efectos pueden ser agudos o crónicos, los agudos se ven con una sola dosis a corto plazo como lo son la analgesia, supresión de la tos, constipación temporal cuando se utiliza con el objetivo de reducir diarreas y considerados como un efecto no médico, el más relevante sería la euforia. Otros efectos como mareo, náusea, vómito, prurito, pérdida de apetito, disminución de temperatura son considerados efectos adversos. Los efectos crónicos por otra parte, son considerados como la prolongación y exacerbación de esos efectos agudos, como sería la pérdida de peso y la constipación crónica ⁽⁴²⁾.

Con respecto a los eventos relacionados a los efectos adversos por el uso de opioides (ORADEs, por sus siglas en inglés de Opioid-Related Adverse Drug Events), se ha demostrado por medio de múltiples estudios practicados en pacientes sometidos a cirugía de colon, cirugías abdominales mayores/menores y

en aquellos que han presentado íleo postoperatorio, que estos eventos incrementan la estancia hospitalaria, los costos, la morbilidad y la posibilidad de muerte en 2.2 veces, especialmente en pacientes mayores o con comorbilidades previas ⁽⁴³⁾.

En el caso de cirugía abdominal, específicamente procedimientos de colon, un estudio retrospectivo realizado de abril 2016 a marzo del 2017 recababa información de los pacientes (119.045) sometidos a cirugía intestinal en todos los hospitales de Estados Unidos que utilizan Medicare. Se logró demostrar que los eventos ocasionados por los efectos adversos de lo opioides, aumentaban la estancia hospitalaria en un promedio de 5.35 días; los costos aumentaban en 418 dólares por día; existía mayor mortalidad, y mayor tasa de readmisión a 30 días. Las complicaciones postoperatorias más asociadas a estos eventos fueron septicemia, neumonía, shock, y trastorno de fluidos/electrolitos, esto relacionado con la supresión potencial al sistema inmune que pueden hacer los opioides volviendo al paciente más susceptible a la infección⁽⁴⁷⁾.

Los autores mostraron que los pacientes mayores de 70 años son más vulnerables debido a las alteraciones en farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos, ya que cuentan con un volumen de distribución más pequeño, aunado a un metabolismo renal y hepático disminuido. En este estudio se planteaba que el riesgo de desarrollarlos podría variar si la resección era derecha o izquierda, pero no se encontró diferencia; donde sí existe mayor riesgo es según la técnica quirúrgica seleccionada. Este es mayor cuando se realiza un abordaje abierto que laparoscópico, muy posiblemente porque se utiliza mayor cantidad de opioides en este tipo de cirugías ⁽⁴⁷⁾.

Se han identificado factores de riesgo para el desarrollo de eventos adversos en el perioperatorio, los cuales incluye: tipo de procedimiento específico, cirugía extensa en tiempo, el uso de anestésicos volátiles, anestesia general vs. anestesia regional, dosis y vía de administración de opioides, los riesgos específicos del paciente (edad mayor, género masculino, etnicidad, fumado, obesidad) y comorbilidades como apnea obstructiva del sueño, EPOC, disfunción

renal o hepática, disritmias cardíacas, enfermedad degenerativa de las articulaciones e hiperplasia prostática benigna (HPB) y el error en medicación un riesgo que contribuye de manera importante ⁴⁸⁾.

En el 2010, en Texas, se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectivo, en pacientes sometidos a cirugía, tanto menor como mayor abdominal, con el fin de identificar los factores de riesgo y lograr crear una herramienta que indicara el riesgo de cada paciente, de presentar eventos adversos por el uso de opioides y así tomar las medidas preventivas y variaciones en su régimen analgésico. El modelo final de riesgo contó con 10 factores específicos de hombre (colitis ulcerativa, HPB, disritmias), 11 factores específicos de mujer (enteritis, asma, diabetes) con un total de 14 factores en combinación, logrando una sensibilidad del 76% y una especificidad del 59% de manera global. De todo esto lo más relevante es que los hombres tienen un mayor riesgo, y que los eventos más frecuentemente presentados son los gastrointestinales seguido de los respiratorios. Este modelo no logró la validación, se necesitan más estudios para crear una herramienta que valore el riesgo de cada individuo y debería incluirse la influencia genética, la tasa de incidencia de eventos, la distribución específica del tipo de evento y la distribución específica según el procedimiento quirúrgico ⁽⁴⁸⁾.

3.1.3 Efectos adversos

Los eventos provocados por los efectos adversos de los opioides se han asociado con recuperación prolongada posterior a cirugías gastrointestinales y colorrectales, entre estos: malestar general, náusea, vómito, dificultad para el vaciado gástrico, íleo paralítico, constipación lo que contribuye a un retraso en la tolerancia a alimentos sólidos, movilización y recuperación de la función intestinal. Se mencionarán los efectos adversos más comunes y con mayores implicaciones en la recuperación de los pacientes ⁽⁴³⁾.

- Gastrointestinales

Los eventos adversos a nivel de este sistema, se engloban en un término más generalizado al que llaman disfunción intestinal inducida por opioides. El efecto más común a largo plazo es la constipación en un 40-95%, los síntomas incluidos en esta disfunción son: boca seca, reflujo gastrointestinal, vómito, distensión abdominal, dolor abdominal, anorexia, heces duras y secas, con dificultad para evacuación ^(42,43).

El sistema gastrointestinal está inervado por las aferencias viscerales, el sistema nervioso autónomo y el sistema nervioso entérico, este último está formado por el plexo mientérico que controla la actividad intestinal y el plexo submucoso que controla la secreción y absorción ⁽⁴³⁾.

Los receptores de opioides se encuentran por todo el sistema gastrointestinal, los receptores μ están en neuronas del plexo mientérico y submucoso, mientras que los receptores κ solamente se encuentran en el plexo mientérico. Estos al activarse inhiben la secreción de neurotransmisores reguladores lo que lleva a la descoordinación de la movilidad gastrointestinal. Presentan una acalasia espástica que consiste en poca movilidad esofágica con disminución del tono de esfínter esofágico inferior, aumentando así el riesgo de reflujo gastroesofágico. A nivel de esfínteres se origina una disfunción en el esfínter de Oddi, lo que se puede manifestar en cólico biliar o dolor epigástrico, a nivel intestinal hay una contracción segmental y una disminución de la peristalsis, lo cual genera constipación y calambres abdominales en el 81% de los paciente que utilizan opioides de manera crónica ^(42,43).

Con el objetivo de disminuir estos efectos, especialmente en poblaciones que utilizan opioides de manera crónica y sufren de constipación, se ha desarrollado un nuevo medicamento que antagoniza la actividad de los receptores MOR en el intestino sin antagonizar los efectos a nivel central se trata de la naltrexona, también se recomienda el uso de oxicodona con naloxona ^(42,43).

En cuanto al íleo paralítico su incidencia es de un 10-30% posterior a cirugía abdominal, más específicamente en un 17% de las colectomías, su fisiopatología es compleja y multifactorial. El estrés generado por la cirugía resulta en un periodo corto de parálisis intestinal; la recuperación del intestino delgado se da en 24h y a nivel estomacal entre 48-72 h. En este proceso interactúan factores inflamatorios, fluidos, electrolitos, farmacológicos y neurogénico. Existen factores de riesgo como el género masculino, niveles bajos de albúmina preoperatorios, tiempo quirúrgico prolongado, cirugía abdominal previa o de emergencia y uso crónico de opioides ⁽⁴⁵⁾.

Los opioides inhiben la liberación de acetilcolina, esto disminuye la producción de saliva que lleva a la boca seca, al mismo tiempo hay una inhibición en la liberación del péptido vasoactivo intestinal (VIP) que disminuye la secreción pancreaticobiliar y la absorción intestinal provocando heces secas y duras ⁽⁴³⁾.

En el caso de las náuseas y vómitos, estas se presentan en un 50% y un 20% de los pacientes, respectivamente. El mecanismo específico por el cual aparece, no está identificado, se dice que están involucrando tres mecanismos, el primero, la activación de los receptores a nivel central en la zona gatillo quimiorreceptora localizada en el área postrema; segundo, la activación de los receptores MOR en el epitelio vestibular aumentando la sensibilidad del aparato vestibular y tercero por el atraso en el vaciamiento gástrico mediado tanto por receptores centrales como periféricos ^(42,43,45).

Acerca de la relación de lo opioides con la fuga de anastomosis posterior a cirugía abdominal, las alteraciones en la microbiota normal contribuyen a dicho evento. Al administrar morfina, esta se concentra en el tejido intestinal y se excreta en el lumen intestinal, por lo que la microbiota se expone tanto a opioides endógenos (endorfinas) como exógenos. La morfina es un potente quimioatrayente de la *Pseudomonas Aeruginosa*, lo que mejora la adhesión de esta bacteria por medio de la producción de biofilm en el intestino, al mismo tiempo promueve la adhesión de *Enterococcus Faecalis* al sitio de anastomosis donde

producen colagenasas que llevan a la ruptura de tejido, fuga de anastomosis, inflamación y proliferación de células cancerosas ⁽⁴³⁾.

- Sistema Respiratorio

El principal evento adverso relacionado es la depresión respiratoria, esta se presenta entre 0.1-37% de los casos, el 88% de los casos ocurre en las primeras 24 horas después de la cirugía; 12% a las 2 horas y un 58%, 12 horas después de abandonar la PACU (Post Anesthetic Care Unit). Hay factores contribuyentes, como el uso de medicamentos sedantes no opioides en un 34%, múltiples prescriptores en un 33%, inadecuada respuesta de enfermería 31%, obesidad 66% y el síndrome de apnea obstructiva del sueño, en un 25%. El resultado más común de la depresión respiratoria es muerte (55%), lesión recuperable (23%) y daño cerebral (22%) ^(7, 43).

Las alteraciones ventilatorias son causadas por cuatro mecanismos, existe una depresión directa del impulso a nivel central de la respiración en tallo cerebral, sedación, depresión de conciencia y disminución del tono de los músculos supraglóticos de la vía aérea que provoca obstrucción. Existe una respuesta disminuida del cerebro al dióxido de carbono, disminución en la frecuencia respiratoria y a altas dosis, genera una disminución del volumen tidal que puede llevar a apnea central y muerte ⁽⁴⁸⁾.

- Sistema Endocrino

Los opioides actúan en el eje hipotálamo- hipófisis- suprarrenales e hipotálamo- hipófisis- gónadas, la alteración de este último eje lo llaman deficiencia de andrógenos inducido por opioides. Los opioides disminuyen los niveles de plasma de la testosterona tanto libre como total, estrógenos, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona liberadora de gonadotropina (GrRH), dehidroepiandrosterona (DHEA), hormona adrenocorticotropa (ACTH), hormona liberadora de corticotropina (CRH) y cortisol. Por otra parte, aumenta los

niveles de hormona de crecimiento (GH), hormona estimulante de tiroides (TSH) y prolactina, tanto en hombres como mujeres ⁽⁴²⁾.

Estos cambios se manifiestan en los hombres como disfunción sexual, depresión y caída en los niveles de energía; en mujeres, como oligomenorrea o amenorrea. Al mismo tiempo pueden ocasionar hiperglicemia, disminución de la secreción de insulina y aumento de su resistencia. Se ha relacionado la administración de opioides con osteoporosis por reducción de la densidad ósea asociada a la disminución de los niveles de andrógenos ⁽⁴²⁾.

- Sistema Cardiovascular

Los opioides liberan histamina y producen vasodilatación, por lo que los pacientes pueden desarrollar hipotensión. Al igual existe un estímulo parasimpático que origina bradicardia y en individuos que consumen metadona, se ha observado una prolongación del QT y taquiarritmia ventricular de puntas torcidas (torsade de pointes) ⁽⁴²⁾.

Por otra parte, los opioides pueden tener efectos cardioprotectores por medio del precondicionamiento isquémico que es el mecanismo de protección en el cual un periodo corto de isquemia protege a la célula contra un siguiente insulto más prolongado, este efecto lo mimetizan los opioides al activar canales DOR y KOR ⁽⁴²⁾.

- Sistema inmunológico

Tanto opioides endógenos como exógenos interactúan con el sistema inmunológico innato y adaptativo a través del sistema nervioso autónomo, el eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenales, receptores periféricos y receptores propios de células inmunes que influyen en la liberación de citoquinas. Los opioides endógenos activan el sistema inmune, mientras los exógenos provocan una inmunosupresión por efectos inhibitorios en la respuesta tanto humoral como celular. Los receptores de opioides se encuentran tanto en linfocitos, granulocitos, monocitos, macrófagos, células T y NK. El receptor MOR disminuye la actividad de

células NK (*Natural Killers*), pero los DOR aumentan su actividad: el tipo de opioide puede variar su efecto en el sistema inmune, por ejemplo, la metadona tiene menos efecto inmunosupresor que la morfina. La respuesta al estrés, infección y malignidad también se ven influenciadas por los opioides, paciente con VIH que usan opioides tienen mayor carga viral y más exacerbaciones infecciosas (42).

Los opioides se han relacionado con la progresión de distintos tipos de cánceres como esofágico, gástrico, laríngeo, pulmón, vejiga, páncreas y mama; el mecanismo que se propone es múltiple. Existe un efecto proinflamatorio por la activación de receptores MOR y TOLL (TRL-4), que activan varias vías de señalización involucradas en la proliferación y migración de células cancerígenas, permeabilidad vascular y angiogénesis tanto en células endoteliales como en células tumorales esto asociado a la inmunosupresión (42, 43).

Una vez que la morfina se separa del receptor podría existir una activación prolongada, especialmente cuando la exposición es crónica, pues contribuye a la activación de adenilato ciclasa, provocando la supervivencia y proliferación de células tumorales (43).

La morfina estimula pro-oncogenes, que genera evasión de apoptosis, estimula vías de señalización de tirosinas quinasas que generan carcinogénesis. Las células tumorales sobre expresan receptores MOR como lo glioblastomas, cáncer de colon, mama, páncreas, tiroides, endometrio y pulmón que expresa dos veces más cuando su origen es secundario; también se ha asociado a recurrencia de cáncer de pulmón de células pequeñas a 5 años (42).

- Hiperalgnesia, tolerancia, dependencia, abuso y adicción

La hiperalgnesia es considerada un síndrome clínico y se debe al desarrollo de hipersensibilidad del nociceptor, lo cual genera una respuesta aumentada al estímulo doloroso. Se presenta con más frecuencia con opioides potentes, de acción corta/ultracorta como fentanilo o remifentanilo, esto debido al inicio y fin tan rápido del efecto que origina una cesación abrupta de la analgesia y se teoriza que

la disminución gradual de las infusiones podría ser un efecto protector. La hiperalgesia incluye la alodinia que es la disminución del umbral doloroso por lo que existe una respuesta exagerada a un estímulo que habitualmente no es doloroso (en algunos estudios se ha visto que los opioides, incluso pueden aumentar la zona de hiperalgesia secundaria, alrededor de la herida quirúrgica). Lo más relevante de la hiperalgesia es que es un factor de riesgo para el desarrollo del dolor crónico ⁽⁴³⁾.

La tolerancia es un efecto farmacológico, descrito como la desviación a la derecha de la curva dosis – respuesta. Se desarrolla con rapidez especialmente en paciente *naive*, como parte de la paradoja de los opioides donde se necesitan mayores dosis para mantener el mismo efecto analgésico. La tolerancia se puede clasificar en farmacológica o fisiológica y aprendida o psicológica. La farmacológica al mismo tiempo se subclasifica en dos: disposicional (farmacocinética) que es la habilidad del organismo de distribuir y metabolizar el medicamento en el cuerpo que se encuentra aumentada y la funcional (farmacodinámica) es la disminución en la respuesta en el sitio de acción, por cambios de funcionamiento como son la regulación a la baja, endocitosis y desensibilización del receptor, esta puede presentarse de manera aguda o crónica ^(43, 42).

La tolerancia aprendida se puede clasificar en operante (instrumental), esta se refiere a la adquisición de habilidades que compensan los efectos del medicamento y la asociativa (condicionada clásica), la cual se desarrolla cuando los estímulos ambientales asociados a la entrega del medicamento se convierten en una respuesta condicionada que reduce el efecto del medicamento ^(42, 43).

Cabe mencionar que la tolerancia a un opioide no significa que el paciente sea tolerante a todos los opioides, así que dar una dosis equivalente podría llevar a sobredosis, por lo que se aconseja que la dosis del nuevo opioide se inicie con 50-75% menos de la dosis previa, según los equivalentes de morfina que utilizaba ⁽⁴²⁾.

En ciertas ocasiones existe dificultad para diferenciar entre hiperalgesia y tolerancia. Lo primero que debe hacerse es valorar la respuesta a una dosis alta de opioides, si el dolor mejora se trata de tolerancia, pero si más bien empeora se trataría de un caso de hiperalgesia. También se pueden utilizar exámenes sensoriales cuantitativos que valoran la respuesta del paciente al estímulo ya sea térmico o mecánico ⁽⁴⁶⁾.

La dependencia física es el desarrollo de un estado fisiológico alterado que al cesar el consumo de opioides, el organismo responde con hiperactividad somática y autonómica también llamado como síndrome de abstinencia ⁽⁴²⁾.

Los opioides activan neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral en el cerebro, lo que produce un fuerte reforzamiento central positivo, por lo que los individuos pueden llegar a percibir el uso de opioides como una experiencia placentera y estimulante. Se compara con la tolerancia, en lo rápido que puede desarrollarse y que se necesitaron dosis mayores para obtener la misma sensación de recompensa. No lo desarrollan todas las personas, pero a manera de identificación y lograr implementar las medidas preventivas existen herramientas validadas como Opioid Risk Tool (ORT), Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain – Revised (SOAPP-R), entre otras ⁽⁴⁹⁾.

El uso inapropiado de estas sustancias incluye: el no tomar la medicación como se prescribió, esto significa saltarse dosis o doblar la dosis para compensar los días que no se tomó; el afrontamiento químico, es decir, usarlo para manejar el estrés o mejorar el humor; el abuso que es el uso recreacional, la adicción y la diversión ⁽⁴⁹⁾.

Hay pacientes más vulnerables que otros en realizar un uso incorrecto, estos son los desempleados (78%), aquellos con desórdenes mentales (35%), habitantes de zonas rurales, jóvenes, el sexo masculino, con historia de abuso de sustancias, tabaquismo y personas con antecedentes judiciales ⁽⁴⁹⁾.

La adicción es la forma más severa del uso inapropiado de los opioides y su mecanismo es más complejo y menos comprendido; definido como un fenómeno complejo biopsicosocial que tiene contribuciones genéticas y ambientales. Los

adictos se diferencian de las personas que tienen dependencia física en que utilizarán los opioides a pesar de comprender correctamente que esto les perjudica ⁽⁴⁹⁾.

- Otros efectos

Existen otros efectos como el prurito, teóricamente se justificaba por la liberación de histamina, pero igual se presenta con opioides que no liberan dicha sustancia, como el fentanilo. Se dice entonces que se debe al agonismo de los receptores MOR, tanto a nivel periférico como central, y por la desgranulación de mastocitos. El agonismo de recetores KOR inhibe el prurito ⁽⁴⁹⁾.

También existen los efectos a nivel del sistema nervioso central, uno de los más importantes es la sedación, especialmente en pacientes bajo tratamiento crónico, caracterizado por reducción del control motor, pérdida de atención y cambios en la arquitectura del sueño. Esto afecta la calidad de vida y la funcionalidad, al mismo tiempo que aumenta el riesgo de depresión respiratoria ⁽⁴⁹⁾.

Los escalofríos han sido asociados a altas dosis de opioides de acción corta, especialmente con remifentanilo, con una incidencia superior al 60% y su presencia lleva a un aumento del consumo de oxígeno y mayor riesgo de isquemia miocárdica. El mecanismo fisiopatológico no está bien establecido, pero se propone que es un signo de la activación adrenérgica asociada a suspensión abrupta de los opioides, al mismo tiempo se sugiere que el sistema glutaminérgico (receptores de NMDA) puede estar implicado. Los efectos protectores de ketamina están en estudios, actualmente lo que se utiliza con éxito es la clonidina ⁽⁴⁵⁾.

La retención urinaria tiene una incidencia de 2.1%- 70%, este amplio rango se debe a variaciones en su definición en los distintos estudios. La frecuencia es menor si la vía de administración es intravenosa y no neuroaxial. Se diagnostica por medio de la clínica, cateterización o ultrasonido. Los factores de riesgo que se han identificado son edad, género, tipo y duración de cirugía, comorbilidades, medicamentos y fluidos intravenosos. Existe una disminución de la excreción de

electrolitos y un efecto antidiurético por la activación de receptores MOR, mientras que los receptores DOR o KOR, promueven la diuresis. El mecanismo de desarrollo no es tan entendido, pero se explica por dos mecanismos: el primero, es la activación de receptores de opioides a nivel de médula espinal, lo que provoca relajación de la pared vesical; el segundo, es la afectación del esfínter vesical y nervios cercanos, debido a la disminución del tono parasimpático, esto a nivel del músculo detrusor provoca relajación. Puede presentarse entre 1 hora a 24 horas posterior a la colocación y la recuperación de la función normal vesical se encuentra entre 14-20 horas ⁽⁴⁹⁾.

3.2 Analgesia libre de opioides

3.2.1 Antecedentes

En 1846, posterior a la demostración de William Morton del uso del éter como medio para dejar en inconciencia a un individuo para lograr someterlo a algún procedimiento quirúrgico, Oliver Holmes sugirió que se llamara a ese proceso “anestesia” ya que esa inconciencia iba acompañada de insensibilidad. El concepto de anestesia poco a poco se fue definiendo por la presencia de amnesia, hipnosis, analgesia, parálisis y la atenuación de la respuesta autonómica a estímulos nocivos. En esos tiempos esto se intentaba lograr con un solo medicamento, por lo cual se requería de altas dosis para suprimir totalmente el estímulo doloroso con los efectos colaterales que podía acarrear ⁽¹⁷⁾.

Para 1926, Lundy acuñó el término de “anestesia balanceada” al uso de un único agente inhalado más un agente local. Para 1951, Woodbrige describió los componentes de la anestesia como la combinación de fármacos cada uno con un propósito y un efecto específico ⁽¹⁷⁾.

Los opioides han formado parte esencial del manejo anestésico de los pacientes, y han sido la piedra angular en el manejo analgésico perioperatorio. La morfina fue la primera en utilizarse a altas dosis en anestesia a inicios de los años 60, posteriormente se sintetiza el primer opioide sintético, el fentanilo por Paul

Janssen y para 1962, se describió por primera vez su uso en la anestesia. Esto modificó los protocolos de anestesia ya que liberaba menos histamina y daba más estabilidad hemodinámica, lo que mejoraba la anestesia balanceada y daba paso a la anestesia basada en opioides ^(17, 50, 51).

En 1970, las enfermedades cardiovasculares eran difíciles de diagnosticar y muchas veces imposibles de tratar, los agentes hipnóticos que se utilizan generaban mucha inestabilidad hemodinámica con alteración de la perfusión coronaria, por lo que el uso de los opioides fue un gran avance y contribuyó a mejorar la calidad de anestesia que se daba en esos momentos ⁽⁵¹⁾.

En 1993, nace la anestesia multimodal con el objetivo de disminuir, “ahorrar” o eliminar el uso de opioides durante el perioperatorio utilizando las características sinérgicas o aditivas de cada uno de los coadyuvantes utilizados, mejorando la eficacia y la seguridad del manejo analgésico, considerando que se pueden dar dosis más pequeñas, con menos efecto sedante y un bloqueo del sistema simpático ⁽⁵¹⁾.

Posteriormente, las técnicas de anestesia regionales comenzaron a ganar interés nuevamente. Ya se habían introducido como método único o asociado a la anestesia general antes de que se sintetizaran los opioides, pero ahora forman un complemento de ese manejo multimodal por su capacidad de disminuir los opioides perioperatorios ⁽⁵¹⁾.

Todas estas nuevas medidas han logrado disminuir el uso de opioides, generar un adecuado nivel analgésico, disminuir el consumo de anestésicos, mantener estabilidad hemodinámica, promover adecuadas condiciones quirúrgicas, rápida recuperación y una emergencia satisfactoria, por lo que a partir de esa premisa se fundamentó la analgesia libre de opioides, la cual se aplicó como estrategia analgésica por primera vez, en el 2005, con un paciente bariátrico ^(17, 50).

Al mismo tiempo se han creado nuevas técnicas quirúrgicas y herramientas de monitoreo que permiten mantener adecuados niveles anestésicos y analgésicos titulando la dosis de los medicamentos coadyuvantes según

respuesta y así, lograr el objetivo de disminuir el uso de opioides. Esto se desea especialmente para minimizar o disminuir los efectos adversos de este tipo de sustancia, que afectan la morbilidad, el tiempo de estancia y los costos económicos por la atención extra que requieren estos eventos ⁽⁵⁰⁾.

Todas estas técnicas se han implementado desde años atrás, y en distintos estudios se ha mostrado la capacidad de reducir el consumo de opioides, formando parte de los protocolos ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) y de las guías del manejo agudo perioperatorio del dolor, pero aún no hay evidencia que una técnica completamente libre de opioides sea superior a una técnica “ahorradora” de opioides. Actualmente, se lleva a cabo el estudio POFA (Postoperative and Opioid Free Anesthesia), el cual es prospectivo, multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado, que compara la anestesia libre de opioides vs. anestesia con opioides en relación con sus efectos adversos postoperatorios en cirugía mayor o intermedia no cardíaca. Cuenta con 400 pacientes que serán sometidos a cirugía electiva y el propósito es demostrar que el no utilizar opioides cumple con los estándares de seguridad y cuidado que permiten una reducción de los eventos adversos, mortalidad, estancia y costos ^(50,51, 52).

3.2.2 ¿Sentimos dolor durante la anestesia?

Las vías del dolor se han descrito a lo largo del Capítulo 2, a manera de resumen: en el ambiente quirúrgico el estímulo nociceptivo inicia en la piel provocado por la incisión y los receptores viscerales, este estímulo viaja hasta el asta posterior de la médula espinal, sube un par de niveles y decusa para ascender por el tracto espinoreticular hacia el núcleo del tracto solitario y amígdala, y el espinotalámico hacia el tálamo donde continúa hacia la corteza sensitiva primaria. Existen vías descendentes que se encargan de la modulación del dolor a nivel del asta dorsal, inician en la corteza sensitiva y continúa hacia hipotálamo y amígdala, hace sinapsis en el área gris periacuductal, el núcleo del

tracto solitario y la zona ventral rostral de la médula, de esta última zona se proyecta hacia el tracto reticular-espinal para en el asta dorsal ^(53, 54).

Entre estas vías del dolor y el sistema nervioso autónomo, existen conexiones, a nivel del sistema simpático, las proyecciones de lámina I en médula espinal envía ramas colaterales a través del tracto espinotalámico lateral hacia neuronas adrenérgicas/noradrenérgicas en el centro vasomotor (C1 localizado en la zona rostral ventrolateral de la medula RVLM). Esta conexión nociceptiva con el sistema simpático es lo que explica el incremento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca ⁽⁵³⁾.

Con respecto al sistema parasimpático no se ha encontrado una conexión directa entre la lámina I y las motoneuronas cardio vagales, que se proyectan desde el núcleo ambiguo al nodo sinusal (pre - parasimpáticas), pero existe una proyección monosináptica desde el núcleo del tracto solitario hacia la zona ventrolateral de la médula (CVM) junto a una proyección directa del centro vasomotor (pre -simpático) hacia las neuronas cardio – vagales. Existen proyecciones descendentes que forman un complejo circuito de retroalimentación que modifica la actividad a nivel de la lámina I-VI en la médula espinal, posiblemente inhiben el sistema ascendente nociceptivo ⁽⁵³⁾.

También existe el circuito central autonómico, el cual regula la frecuencia cardíaca y presión arterial, conformado por la proyección simpática preganglionar localizada en la columna de células intermediolateral a nivel toracolumbar y las fibras colinérgicas de la zona centro ventral medular, desde el núcleo ambiguo al nodo sinusal. La relación entre circuitos se puede resumir como un sistema de retroalimentación de información ascendente que alerta del peligro y una vía descendente que intenta suprimir el estímulo para generar un comportamiento de supervivencia de “pelea-vuelo”. Es decir, se ve más como una conexión reversa entre las aferencias del baroreceptor con las vías dolorosas. Claramente, si una emoción o estímulo eleva la presión arterial, se estimula el baroreceptor lo que provoca bradicardia y vasodilatación que contrarresta el aumento de la presión arterial al mismo tiempo que genera un efecto anti nociceptivo ⁽⁵³⁾.

En atención a la pregunta del inicio, no existe una definición aceptada de anestesia. En el siglo XIX, se describía como el estado de insensibilidad durante el procedimiento quirúrgico, que debe cumplir con analgesia, hipnosis y parálisis; pero en el contexto quirúrgico no se obtiene analgesia sino más bien anti – nocicepción ⁽⁵³⁾.

La nocicepción, en su definición más estricta, es la estimulación de los receptores nociceptivos, que provoca la propagación a través del sistema sensitivo de un estímulo potencialmente nocivo o lesivo, mientras que dolor es la percepción consciente de esa información nociceptiva. Cuando un paciente se encuentra bajo anestesia general, si posterior a la incisión quirúrgica presenta un aumento de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial eso es nocicepción, pero si está consciente y se realiza el estímulo quirúrgico, el paciente puede expresar su molestia por lo que en este caso estamos frente al dolor. De igual manera, la frecuencia cardiaca y la presión arterial aumentarán como respuesta fisiológica al igual que cambios ventilatorios como taquipnea ⁽⁵³⁾

Si durante la cirugía no se controlan estas perturbaciones nociceptivas, serán las responsables de generar una respuesta al estrés y con ello, la inestabilidad hemodinámica, aunado a que aumentará el riesgo de desarrollar dolor crónico postoperatorio ⁽⁵³⁾ .

A sabiendo que en un paciente anestesiado la frecuencia cardiaca y la presión arterial son variables, se deben considerar en sala de operaciones, como indicadores de adecuada anti - nocicepción. Se debe obtener una frecuencia cardiaca y una presión arterial de base del paciente despierto, consciente en el preoperatorio o previo inducción. Esta podría no ser fidedigna debido a la ansiedad por lo que se podrían tomar en cuenta las cifras inmediatamente después de la inducción previo a intubación traqueal o incisión en piel, sin haber administrado vasoactivos para eliminar el aumento de la presión por la respuesta simpática. Debe de observarse la ventilación en paciente que se mantienen en modo espontáneo, ya que los cambios en el volumen tidal y frecuencia respiratoria pueden indicar el nivel de anti – nocicepción. Incluso se ha visto que,

en pacientes anestesiados durante la transición despierto a inconsciencia, los cambios en patrones ventilatorios se dan primero que los electroencefalográficos ⁽⁵³⁾.

Entonces, se resume que durante la anestesia no se siente dolor, lo que existe es nocicepción, por lo que la anti - nocicepción se define, como la dosis analgésica necesaria que debe administrarse para lograr mantener cifras estables de la frecuencia cardiaca y la presión arterial, tanto en el intraoperatorio como en el postoperatorio, tomando como referencia los signos de base, es decir, con el paciente despierto, consciente y sin estímulo lesivo ⁽⁵³⁾.

Usualmente, esa dosis analgésica se basa en opioides, pero se debe tomar en cuenta que en la vía del dolor interfieren muchos transmisores, por lo que el uso exclusivo de opioides modularía solo una parte de esa vía. Por lo que tomando en consideración que la meta debe ser mantener adecuados niveles de presión arterial y frecuencia cardiaca lo ideal sería utilizar distintos medicamentos que puedan actuar tanto en la vía ascendente del dolor y la descendente autonómica, y al mismo tiempo, disminuimos los efectos adversos de los opioides ⁽⁵³⁾.

3.2.3 ¿Es posible mantener estabilidad hemodinámica?

El circuito nociceptivo autonómico medular consiste en el tracto espinalámico, el núcleo del tracto solitario, y las vías eferentes simpáticas y parasimpáticas de la médula, el cual debe ser entendido, ya que buscar la actividad en este circuito es el método más práctico de valorar el nivel de anti - nocicepción e inconsciencia ⁽⁵⁴⁾.

Las vías aferentes de este circuito inician con las fibras periférica C y A δ , las cuales llevan la información nociceptiva al asta dorsal de la médula, donde realizan sinapsis con las neuronas de proyección que viajan en el fascículo anterolateral y con el núcleo del tracto solitario ⁽⁵⁴⁾.

En la cara, la información nociceptiva se trasmite por el ganglio trigémino y el núcleo del V par craneal, de ahí llega al núcleo del tracto solitario. Este núcleo

media el estímulo simpático a los vasos sanguíneos y al corazón por medio de las porciones rostral y caudal de la zona ventral lateral de la médula, la cual da proyecciones hacia los ganglios toracolumbares que inician la respuesta simpática. Por otra parte, las eferencias parasimpáticas del núcleo del tracto solitario se proyectan al núcleo ambiguo y al núcleo motor dorsal del vago y posteriormente, al nodo sinusal/sinoatrial. Al final, el núcleo del tracto solitario envía proyecciones al núcleo periventricular y supraóptico del hipotálamo para liberar vasopresina. Entonces cuando existe una noxa se activa este circuito, lo que provoca un aumento de la actividad simpática y disminuye la parasimpática, esto se manifiesta por el aumento de la frecuencia cardiaca y presión arterial (ver Figura 10) ⁽⁵⁴⁾.

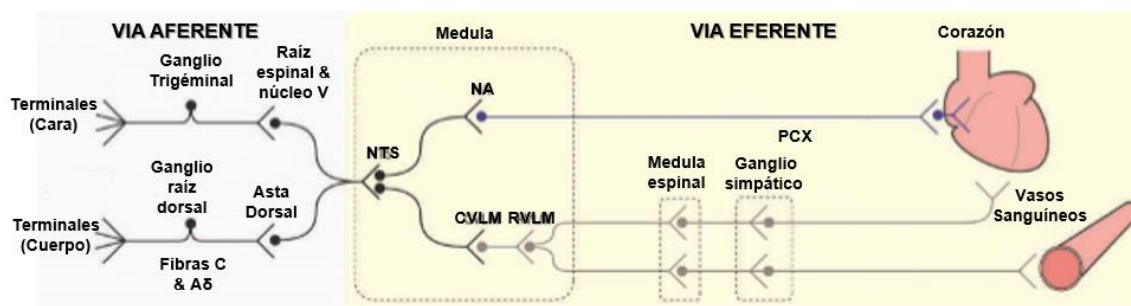


Figura 10. Circuito nociceptivo autonómico medular.

Datos: Núcleo del tracto solitario (NTS). Núcleo Ambiguo (NA). Zona caudal ventral lateral de medula (CVLM). Zona rostral ventral lateral de medula (RVLM). Par craneal X (PCX).

Fuente: Tomado y adaptado de Brown, E., Pavone, K., Naranjo, M. 2018. Multimodal general anesthesia: Theory and practice. Anesthesia and analgesia. Vol. 127.

Este circuito permite detectar estímulos nociceptivos que pueden desencadenar respuestas de estrés y excitación, que desencadenen inestabilidad hemodinámica. Por lo cual se usa el nivel de actividad de este sistema junto con electroencefalografía, para poder titular la dosis de los medicamentos utilizados, para modular estas respuestas nociceptivas. La gran mayoría de los medicamentos usados en la analgesia libre de opioides (ver Tabla 5), al

aprovechar sus cualidades aditivas y sinérgicas generan un perfil cardiovascular adecuado para manejar la anti - nocicepción e hipnosis del paciente con estabilidad ^(17,54).

Tabla 5. Efectos cardiovasculares de los fármacos adyuvantes en anestesia balanceada junto con los efectos sinérgicos y aditivos teóricos de la técnica libre de opioides

Fármacos adyuvantes anestesia balanceada						
<i>Fármacos</i>	<i>Precarga</i>	<i>Contractibilidad</i>	<i>Poscarga</i>	<i>Frecuencia cardíaca</i>	<i>Gasto cardíaco</i>	<i>PAM</i>
Dexmedetomidina	=	=	= / ↑	↓	=	= / ↑
Lidocaína	-	-	-	↓	↓	↓
Sulfato de magnesio	-	-	-	¿?	¿?	↓
Ketamina	↑	=	↑	=	=	↑
Propofol	↓	=	↓	=	↓	↓
Agentes inhalados	↓	=	↓	= / ↑	↑	↓
Libre de Opioides	↓	¿?	=	↓	=	=

Fuente: Tomado y adaptado de Vargas, J. 2014. Anestesia libre de opioides. Revista mexicana de anestesiología. Vol. 37.

3.2.4 ¿Existe riesgo de despertar transitorio en el intraoperatorio?

Para evitar que situaciones como estas se presenten, se necesita una adecuada profundidad de inconsciencia, por lo que se utiliza la valoración del nivel de actividad de circuito autonómico nociceptivo medular y la actividad del electroencefalograma. Así se logra determinar cuándo el paciente recibe una adecuada dosis de hipnótico o agente halogenado, pero aún cuenta con un nivel inadecuado de anti - nocicepción, lo cual se percibe por el aumento de frecuencia cardíaca (por electrocardiograma o la fotopleitismografía del oxímetro de pulso) y la presión arterial (mango de presión, no es necesario un monitoreo latido a latido invasivo), en ausencia de cambios en la actividad electroencefalográfica, por lo que los estímulos nociceptivos son suficientes para estimular la vía autonómica pero no así los circuitos de despertar-excitación ⁽⁵³⁾.

Si más bien, el caso es que se presenta un aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, con cambios electroencefalográficos sugestivos de excitación, entonces se debe aumentar la dosis de hipnótico y administrar analgésicos ⁽⁵³⁾.

Existen indicadores de inadecuada anti-nocicepción como el aumento de actividad simpática y disminución de la parasimpática, la transpiración, dilatación pupilar, lagrimeo, retorno del tono muscular, la respiración y el movimiento. Estos últimos tres marcadores estarían abolidos en un paciente paralizado ⁽⁵³⁾.

A la hora de monitorizar nocicepción durante un procedimiento quirúrgico, no se debe realizar siguiendo una sola línea de monitoreo, ya que son distintas áreas tanto del sistema nervioso autónomo como central, que reaccionan al estímulo, y no necesariamente de manera coordinada y simultánea. Así que no se puede evaluar de manera individual el movimiento (respuesta espinal), cambios circulatorios (bulbo raquídeo) o los cambios electroencefalográficos (corteza), se necesita una combinación de índices ⁽⁵³⁾.

Existen 2 grandes grupos de monitorización nociceptiva (ver Figura 11), según el objetivo de vigilancia de la respuesta al estímulo: puede ser basado en cambios electroencefalográficos o de la respuesta del sistema nervioso autónomo, además existen otras alternativas como el estudio del reflejo flexor o retirada a estímulos nociceptivos ⁽⁵⁵⁾.

Para realizar la monitorización a través de cambios de respuesta del electroencefalograma, se cuenta con el índice compuesto de la variabilidad. El índice Biespectral (BIS) fue el primer monitor aprobado por la FDA (American Food Drug Administration) para medir el estado de hipnosis. Con esto se descubrió que la electromiografía (EMG) frontal aumentaba con la estimulación nociceptiva, por lo que sería útil para detectar analgesia inadecuada. Por lo que se desarrolló este índice que se basa en el análisis durante 3 minutos de las variaciones del valor de BIS y EMG, obteniéndose valores de 0 (baja nocicepción) a 10 (alta nocicepción). Mostró mayor probabilidad de detectar eventos somáticos que la vigilancia de frecuencia cardíaca y presión arterial, pero no puede predecir

el movimiento antes de la estimulación. Se ve afectado por el uso de bisturí eléctrico y el bloqueo neuromuscular ⁽⁵⁵⁾.

Se cuenta también con la Entropía Espectral, igualmente mide variaciones en el EEG y EMG frontal (estado de hipnosis), calcula la entropía de estado (SE) y la entropía de respuesta (RE). La SE refleja la actividad EEG que mide 0 (hipnosis profunda) – 91 (despierto); por otra parte, la RE incluye las frecuencias más altas de EMG frontal (ondas gamma) esta muestra valores hasta 100. Entonces la SE refleja el nivel de hipnosis y el valor de RE junto con la diferencia de entropías (RE-SE), representan medidas indirectas del nivel de analgesia. El objetivo durante la anestesia sería mantener una SE entre 40-60 y una diferencia entre RE-SE menor de 10 para una adecuada hipnosis y analgesia ⁽⁵⁵⁾.

El índice qNOX fue implementado en los monitores de profundidad anestésica qCON. Mide la señal EEG frontal y realiza un análisis espectral, con valores que van entre 0 (baja nocicepción) – 99 (alta nocicepción). Es afectado por el bloqueo muscular profundo ⁽⁵⁵⁾.

Para realizar monitoreo vascular y cardio simpático existe el SPI (Surgical Plethysmographic Index) en español, conocido como índice quirúrgico de Pleth o formalmente el índice de estrés quirúrgico, introducido en 2007. Este mide los cambios en la amplitud de la señal fotopletomográfica de la onda de pulso y el intervalo normalizado de la frecuencia cardiaca en pacientes con ritmo sinusal; utilizando una fórmula que da valores entre 100 anti-nocicepción mínima y 0 excelente anti-nocicepción, un rango aceptable es entre 20-50.

Esta herramienta ha demostrado que permite reducir la dosis de opioides y la incidencia de eventos adversos durante la cirugía (hipertensión, hipotensión, taquicardia, movimiento) en pacientes ASA I-II, sometidos a cirugías otorrinolaringológicas; y en pacientes ambulatorios, ASA I-III ha disminuido las dosis de remifentanilo y propofol, acortando el tiempo de emergencia y extubación. El SPI es afectado por hipotermia, vasoconstricción distal, volumen intravascular bajo, cambios posicionales, uso de fármacos inotrópicos/cronotrópicos. Registros

poco útiles en pacientes con arritmias especialmente fibrilación atrial y marcapaso (53, 55, 56).

Existe el CARDEAN™ (*CARDiovascular Depth ANalgesia*), lo que rastrea es el cambio entre el barorreflejo vagal cardiaco y el reflejo vasomotor somato – simpático. Fisiológicamente, una presión arterial alta desencadena un reflejo que disminuye la frecuencia cardiaca y cuando existe un estímulo nociceptivo la respuesta autonómica eleva la presión sanguínea seguido de un aumento de la frecuencia cardiaca. Los valores van de 0-100, mayor a 60 refleja taquicardia y menos de 60 bradicardia. Este índice se genera a través de las señales del electrocardiograma y la presión arterial continua por un software integrado en un monitor. Los resultados para ser considerados adecuados, deben tomarse en un paciente normo térmico, normo volémico, en ritmo sinusal. Pacientes con arritmias o marcapasos no son candidatos para ser monitorizados con este dispositivo, y el uso de inotrópicos, cronotrópicos y vasoactivos alteran las mediciones. Este monitoreo al compararse con el índice nervioso autonómico (ANI) que se comentara más adelante, es superior en pacientes conscientes con respiración espontánea (53,55).

También, existen cambios en la actividad electro dérmica (conductancia de piel) que se ha propuesto como un método para monitorizar si existe inadecuada anti – nocicepción. Es una herramienta que cuantifica el estrés, utilizado inicialmente en los polígrafos, puede representar un signo vital adicional. Las glándulas sudoríparas palmar y plantar están bajo el control del sistema simpático, por lo que micro- fluctuaciones en la conductancia de la piel ocasionados por cambios en la permeabilidad de los fluídos y electrolitos en los ductos de excreción aportan una visión de los cambios de tono simpático. Este tipo de monitor aplica una micro- corriente en palma o plantas y mide la conductancia entre dos electrodos, tanto en picos (nocicepción) como el área bajo la curva (anti - nocicepción) durante 15 segundos. Si se presentan más de 0.4 fluctuaciones por segundo, se correlaciona con dolor severo. Sin embargo, aún no hay evidencia clínica relevante del beneficio de su uso en el perioperatorio (53, 55, 56).

Otra manera de monitorización es por medio de la actividad vagal cardiaca. El índice autonómico nervioso o índice analgesia – anti nocicepción (ANI por sus siglas en inglés), mide el predominio del sistema parasimpático, por las variaciones de la distancia RR, amplitud de la onda y frecuencia ventilatoria. Basado en el concepto fisiológico que durante inspiración hay predominio simpático y parasimpático en espiración, el monitor calcula el predominio o ausencia de la actividad parasimpática. El índice parasimpático se representa con valores que van desde 100 (adecuada anti-nocicepción) a 0 (inadecuada o “pobre” anti nocicepción) que corresponde a la media de las mediciones en el último minuto, mientras la media de los últimos 4 minutos es el ANI propiamente dicho, cuyos valores normales están entre 50-70 (menos de 30 representa manejo insuficiente y mayor a 70 representa un exceso de fármacos analgésicos). Entre las limitaciones: no se puede monitorizar si el paciente no está en ventilación mecánica, por lo que en el momento de la intubación no es efectivo, en pacientes conscientes las emociones alteran el ritmo cardiaco, no debe usarse en pacientes con arritmias o marcapasos, en los que se han utilizados fármacos vasoactivos, betabloqueantes y el electrocauterio genera interferencia ^(53, 55, 56).

La dilatación pupilar está a cargo del sistema simpático y la constricción por el parasimpático. La respuesta pupilar al estímulo nociceptivo se mantiene aún durante la anestesia general, esta generalmente precede a la respuesta circulatoria. Es una excelente ventana del sistema nervioso autónomo para valorar nocicepción y se mide el incremento del diámetro a través de cámara de infrarrojos. Se ve alterado por luz ambiental, fármacos simpático y parasimpaticomiméticos, antagonistas de dopamina y neostigmina, enfermedades pupilares, y ceguera. El problema es el acceso constante dependiendo del procedimiento quirúrgico, el riesgo aumentado de infección y trauma corneal asociado a las múltiples aperturas de los ojos y que no existen estudios randomizados que guíen la administración de analgesia por dilatación pupilar. Pueden ser útiles al final de la intervención para valorar el nivel analgésico al

despertar y comprobar efectividad de bloqueos regionales en pacientes bajo anestesia general ^(53, 55, 56).

El que ha mostrado superioridad sobre los demás monitores, es el índice del nivel de nocicepción (NoL), va de 0 (no respuesta nociceptiva) -100 (respuesta nociceptiva extrema). Se sugiere mantener un nivel 10-25 para el mantenimiento analgésico en anestesia general. Este índice es calculado por un algoritmo basado en una combinación de monitoreo no lineal de distintas variantes fisiológicas como: la frecuencia cardíaca, la variabilidad de la frecuencia cardíaca, amplitud de la onda de pletismografía, y fluctuaciones en conductancia eléctrica en piel ^(53, 56).

Otras alternativas son el reflejo medular nociceptivo de flexión medido por electromiografía (reflejo RIII), basado en el estudio de los cambios del electromiograma muscular de los reflejos espinales; el reflejo de retirada de la nocicepción, el cual valora el grado de analgesia según la supresión de respuesta motora a un estímulo. Mide la respuesta en el músculo bíceps femoral posterior a la estimulación del nervio sural a nivel retromaleolar. El umbral aumenta después de la aplicación de morfina, remifentanilo o paracetamol. Hasta el momento los resultados son experimentales y está limitado por el grado de bloqueo muscular, impedancia de piel, alteraciones nerviosas periféricas y atrofi as musculares ⁽⁵⁶⁾.

En resumen, una combinación de la activación parasimpática (ANI), activación cardíaca y vasomotora (SPI o CARDEAN) es necesaria para obtener la alta especificidad y sensibilidad requerida. Para que esta sea adecuada se debe mantener constante la temperatura, ritmo cardíaco, volemia y frecuencia cardíaca ⁽⁵³⁾.

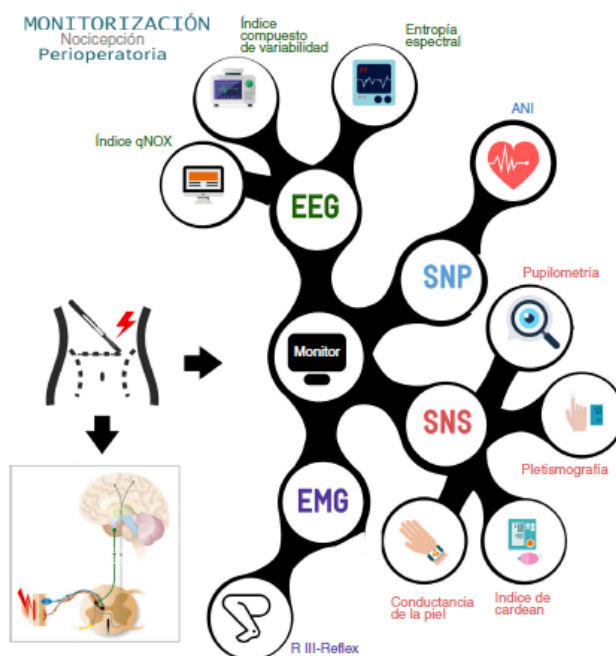


Figura 11. Monitorización nociceptiva perioperatoria según origen de medición.

Datos: ANI: Analgesia Nociception Index, EMG: electromiografía, SNP: Sistema Nervioso Parasimpático, SNS: Sistema Nervioso Simpático.

Fuente: Tomado y adaptado de Abad, A., Ripollés, J., Casans, F., Calvo, J. 2017. Monitorización de la nocicepción, ¿realidad o ficción?. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. Vol 64. Págs. 406-414.

3.2.5 ¿Quiénes pueden beneficiarse?

Indicaciones

- Obesidad

Debido a los eventos adversos provocados por los efectos de los opioides, el Instituto de Cirugía Bariátrica de Sidney, ha adoptado la técnica libre de opioides para la población obesa sin importar el diagnóstico o la presencia de desórdenes de sueño. Estas técnicas libres o “ahorradoras” de opioides han sido incluidas como parte de los protocolos ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) para cirugía bariátrica (57, 58).

Otra de las razones por la que está indicado, es que este tipo de pacientes tiene mayor riesgo de apnea obstructiva del sueño hasta en un 70%, y asocian el síndrome de hipoventilación por obesidad, que comprende una combinación de obesidad (IMC >30 kg/m²) y trastornos de respiración hípnicos por hipoventilación alveolar crónica diurna (PaCO₂ >45 mmHg, PaO₂), en ausencia de otras causas (neuromuscular, mecánica, metabólica) que expliquen la hipoventilación y la hipercapnia. Tiene una prevalencia 0.15-0.16% en la población general, más del 50% en pacientes con un IMC >50 kg/m² y un 20% de los pacientes con SAOS (Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño). Su causa es multifactorial y todavía no está del todo dilucidada, pero se han demostrado defectos en el impulso respiratorio central que mejora con el tratamiento (CPAP/BiPAP), ello sugiere que tales defectos posiblemente no constituyan la alteración primaria que culmina en la hipercapnia crónica. El paciente en riesgo se puede identificar midiendo el bicarbonato sérico, valores por encima de 27mmol/L son predictivos de hipercapnia diaria. Estos pacientes son más susceptibles a la depresión respiratoria ocasionada por los opioides ⁽⁵⁸⁾.

Al mismo tiempo se ha constatado que la analgesia libre de opioides es beneficiosa en los pacientes bariátricos, especialmente cuando se usa dexmedetomidina ya que la analgesia se puede extender más allá de 24h; se recuperan más rápido, menos depresión respiratoria, preserva la estructura del sueño y la patencia de la vía aérea. La obesidad presenta un grado de inflamación crónica asociado al aumento de factores proinflamatorios circulantes. Se ha descrito que la dexmedetomidina tiene cualidades que modulan esa respuesta ^(57, 58).

- Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS)

Se caracteriza por la obstrucción de la vía aérea superior, que resulta en una hipoxemia intermitente y episodios recurrentes de despertar. Es un trastorno muy común pero poco diagnosticado y tratado. El 20% de la población quirúrgica adulta

está en riesgo de desarrollar apnea obstructiva del sueño que los lleve a presentar una falla respiratoria postquirúrgica ⁽⁵⁸⁾.

El diagnóstico se realiza mediante polisomnografía nocturna, pero es poco práctico al realizarse valoraciones preoperatorias, por lo que se han propuesto alternativas como la oximetría de pulso nocturna o herramientas diagnósticas como la prueba STOP-Bang. Este consiste en un cuestionario rápido y fácil de aplicar de 8 preguntas dicotómicas (sí/no), cada una con un valor de un punto. Si obtienen entre 5-8 puntos tienen altas probabilidades de presentar SAOS y entre 0-2 poco probable ⁽⁵⁸⁾.

Los pacientes con SAOS tienen una mayor sensibilidad a los anestésicos, sedantes y opioides que les induce una respuesta ventilatoria inadecuada ante la hipercapnia e hipoxia. Existe una conexión bien establecida entre el uso de opioides y los desórdenes de sueño, por lo que preocupa el uso de estos en pacientes que ya tienen un trastorno establecido, ya que entre un 70-80% podrían presentar algún evento de hipoventilación ^(58, 59).

Este síndrome es multifactorial y presenta distintos fenotipos, lo que diferencia la sensibilidad a los opioides. Los principales determinantes son la propensión de despertarse por un estímulo respiratorio durante el sueño, la habilidad de los músculos de la vía aérea superior de responder a la obstrucción faríngea durante el sueño y la estabilidad, inherente del centro de control respiratorio.

Algunos pacientes tienen altos umbrales de excitabilidad esto implica una menor probabilidad de despertar por hipoxia. Los opioides pueden retrasar ese despertar y precipitar un “arresto del impulso respiratorio” llevándolo a la muerte. En cuanto a la vía aérea, los abductores faríngeos se modulan por tres mecanismos. Cuando existe una obstrucción, la PaCO₂ aumenta y la PaO₂ disminuye, esto genera un impulso respiratorio central que provoca una presión negativa refleja durante inspiración que devuelve la patencia de la vía aérea al contraer los músculos faríngeos y finalmente, se da impulso de excitabilidad cortical. Los opioides inducen depresión del centro respiratorio a la hipoxemia e

hipercapnia lo que disminuye el impulso a los músculos de la vía aérea, provocando su colapso ^(58, 59).

De igual manera, existen pacientes que desarrollan un patrón cíclico respiratorio que fluctúa entre eventos obstructivos durante el sueño y el despertar, sin mantener un patrón estable de respiración, lo llaman *high loop gain*, lo cual es un sistema de control ventilatorio hipersensible. Normalmente durante el sueño el control ventilatorio es dominado por los niveles de CO₂ (mayor influencia) y O₂ en sangre, al aumentar el CO₂ se estimula la respiración. Por lo que el *high loop gain* se caracteriza por una respuesta exagerada a la hipoxemia e hipercapnia lo que provoca hiperventilación, esto disminuye los niveles de PaCO₂ por debajo del umbral químico de apnea, ocasionando una apnea central, al igual que una hipocapnia marcada que disminuye el impulso respiratorio. Todo esto provoca que se relajen los músculos de la vía aérea superior ocasionando obstrucción del flujo de aire, lo que provoca hipercapnia, perpetuando el ciclo de apneas ^(58,59).

El centro respiratorio es altamente sensible al dióxido de carbono durante el sueño no REM (*Rapid Eye Movement*). La mínima hipocapnia puede precipitar apneas centrales y los opioides incrementan el sueño no REM, lo que precipita episodios de inestabilidad ventilatoria ^(58,59).

Una analgesia basada en opioides en este tipo de pacientes es todo un reto ya que el procesamiento del dolor como la sensibilidad a los opioides se encuentra alterada. Ciertas características fisiopatológicas de este síndrome como es la hipoxia crónica persistente, la interrupción del sueño, y la respuesta inflamatoria alterada pueden aumentar la percepción del dolor en reposo, aumentando la expresión de marcadores hiperálgicos o actuando como moduladores centrales del dolor. Por ejemplo, una saturación que pasa de 92% a 75% dobla las posibilidades de percibir dolor, y la hipoxia crónica aumenta el número de receptor MOR lo que incrementa la sensibilidad a los efectos respiratorios de los opioides ^(58,59).

- EPOC - Asma

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es un desorden respiratorio crónico, caracterizado por inflamación crónica de la vía aérea y destrucción alveolar, que resulta en una obstrucción del flujo aéreo e hiperinsuflación pulmonar. Este es causado predominantemente por la exposición al humo del cigarrillo o combustibles de biomasa, en el 10% de los adultos de más de 40 años ⁽⁶⁰⁾.

Cabe recordar que los opioides actúan estimulando los receptores MOR ubicados en el bulbo raquídeo, lo que causa una depresión del centro respiratorio, que disminuye la frecuencia respiratoria, el volumen tidal, la respuesta de los quimiorreceptores a la estimulación por hipoxemia e hipercapnia, la estimulación cortical y genera disfunción de la vía aérea superior ⁽⁶⁰⁾.

Los pacientes con EPOC son más susceptibles a los efectos adversos de los opioides. Potencialmente, ellos pueden presentar: depresión del impulso respiratorio, posible aspiración por el efecto sedante. La activación periférica de los receptores de opioides en el árbol traqueo bronquial, inhibe el reflejo de la tos, lo que podría llevar a una subsecuente acumulación de mucosidad; esto aunado al efecto inmunosupresor de los opioides, conlleva a un mayor riesgo de exacerbaciones e infecciones ⁽⁶⁰⁾.

En el caso del asma, es una enfermedad presente en el 10-12% de los adultos y un 15% de los niños, que se caracteriza por un proceso inflamatorio crónico que produce lesión y remodelación del tejido. Esto se extiende más allá de las vías aéreas centrales hasta las periféricas y el parénquima pulmonar, que provoca hiperreactividad, broncoconstricción, obstrucción de la vía aérea e hiperinsuflación pulmonar con aumento del trabajo respiratorio ⁽⁶¹⁾.

Por su fisiopatología, muchos de los medicamentos utilizados en una analgesia libre de opioides pueden reducir la irritación de la vía aérea y las complicaciones postoperatorias. Entre estos se puede mencionar a los esteroides previo a la intubación junto con anestésicos locales, como la lidocaína que ayudará a

disminuir a inflamación y la hiperreactividad bronquial, siendo un factor de riesgo importante para el desarrollo de broncoespasmo, que puede presentarse entre 0.17%-4.2% durante la anestesia ⁽⁶¹⁾.

Debido a que durante la anestesia general se debe instrumentar la vía aérea, esta estimulación mecánica activa las terminales nociceptivas de las fibras C, lo que provoca una liberación de sustancia P y neuroquinina A, que aumentan la permeabilidad vascular, constricción del músculo liso y provocan vasodilatación local. Así que para minimizar el riesgo de broncoespasmo se recomienda evitar desencadenar el estímulo, por lo que está indicado utilizar técnicas regionales siempre que sea posible ⁽⁶¹⁾.

Se recomienda mantener estos pacientes premedicados para disminuir la ansiedad que es un desencadenante de los ataques asmáticos, por lo que el uso de dexmedetomidina está indicado por sus efectos ansiolíticos, simpaticolíticos, antisalivatorios y a diferencia de los benzodiazepinas, no tienen efectos depresores respiratorios ⁽⁶¹⁾.

También puede ayudar el uso de ketamina por sus propiedades simpaticomiméticas broncodilatadoras, pero debido a que aumenta las secreciones bronquiales se recomienda utilizar concomitantemente anticolinérgicos ⁽⁶¹⁾.

En el caso de los opioides, algunos tienen la propiedad de liberar histamina que puede desencadenar el broncoespasmo, y otros tienen la propiedad de aumentar la rigidez muscular, especialmente a nivel de tórax lo que disminuye la distensibilidad pulmonar y la capacidad funcional residual dificultando la ventilación. Debido a todo esto, además de su efecto sedante y el riesgo de depresión respiratoria, deben utilizarse con cautela ⁽⁶¹⁾.

- Insuficiencia respiratoria

Tanto SAOS como el uso de opioides están reconocidos como factores de riesgo para el desarrollo de falla respiratoria hipercápnica, la cual aumenta la morbimortalidad ⁽⁵⁸⁾.

Estos pacientes se benefician de esta técnica ya que los opioides por sus efectos en el receptor MOR, causan depresión respiratoria, disminuyen la frecuencia respiratoria, el volumen tidal, y la respuesta ventilatoria al dióxido carbono, ya que amortigua la respuesta en los quimiorreceptores, inclusive con dosis pequeñas ⁽⁵⁸⁾.

La severidad de la depresión respiratoria va en relación con el estado de alerta ya que está regulado por los mecanismos dormido-despierto. Los opioides tienen propiedades sedantes caracterizadas por la reducción del control motor, pérdida de atención y cambios en la arquitectura del sueño; todos estos contribuyen con las complicaciones respiratorias como bradipnea (<8 respiraciones/min), apnea (>10s), hipoxemia (pulsioximetría menos 90%) y disociación dolor-sedación (EVA: Escala visual análoga >5, RASS: Richmond Agitation Sedation Scale -2 a -5), lo que agrava la insuficiencia respiratoria ⁽⁵⁸⁾.

- Dependencia aguda o crónica a los opioides

Estos pacientes desarrollan tolerancia, por lo que cuentan con mayor riesgo de requerir mayores dosis de opioides en el postoperatorio. Lo que aumenta las posibilidades de presentar eventos adversos, especialmente depresión respiratoria, y desórdenes del sueño, como lo son las apneas centrales (disminución del impulso respiratorio ocasionando hipoventilación durante el sueño). Tiene una prevalencia entre 14-60% ^(58, 59).

En pacientes que se encuentran con terapia crónica de opioides, la presencia de factores de riesgo como género masculino, ancianos, historia de evento cerebro - vascular, tumores cerebrales o falla cardiaca congestiva puede exacerbar este tipo de apneas, ya que tienen un balance del impulso ventilatorio (hipóxico/hipercápnic) alterado. La respuesta a la hipercapnia se encuentra deprimida, por lo que manejan niveles séricos de CO₂ límite (PaCO₂ > 45 mmHg) y tienen periodos de hipoventilación seguidos de hiperventilación desencadenada por la hipoxemia ⁽⁵⁸⁾.

Una manera de disminuir el riesgo de sobredosis y depresión respiratoria en este tipo de paciente es que el opioide de uso crónico sea de liberación inmediata, reservar los de liberación prolongada para pacientes con dolor severo a los cuales les falló la medicación inicial, junto con el uso de un BiPAP, que ha reportado eliminar en un 62% las apneas centrales ⁽⁵⁸⁾.

- Dolor crónico

La gran mayoría de los medicamentos utilizados para dar una analgesia libre de opioides actúa en distintas partes de las vías del dolor, lo que permite un manejo más integral, y una disminución tanto de la sensibilidad periférica como de la central, que son las principales causantes del desarrollo del dolor crónico ⁽⁵⁹⁾.

- Síndrome de dolor regional complejo tipo I

Es un desorden multifactorial asociado a una respuesta aberrante del huésped a la lesión del tejido, iniciado por trauma, inflamación, o vendajes y férulas excesivamente apretados. Está caracterizado por la presencia de signos y síntomas (dolor, inflamación, calor, rubor) más severos de los que se podría esperar debido al grado de lesión del evento precipitante. Es una afectación regional, no de un nervio o dermatoma específico; usualmente, con ubicación distal a la lesión, asociado a alteraciones sensoriales (hiperestesia/alodinia), motoras (debilidad, tremor, distonía), vasomotoras (cambios de color/temperatura asimétricas), sudomotoras (edema) y de componentes tróficos (pelo, uñas, piel) ⁽⁶²⁾.

Puede resolverse espontáneamente en un periodo de 12 meses o volverse crónico, lo que provoca una discapacidad permanente ⁽⁶²⁾.

La meta del manejo es volver la zona afectada a su funcionalidad normal, mediante una adecuada analgesia. Idealmente, se propone la prevención del síndrome más que su tratamiento, ya que aún no se tiene evidencia contundente de cuál es el fármaco o intervención ideal para cumplir con este objetivo ⁽⁵⁹⁾.

Muchos de los medicamentos y técnicas utilizadas en la analgesia libre de opioides forman parte del arsenal que se ha propuesto para el manejo preventivo (59).

Se ha propuesto que los esteroides, idealmente la dexametasona, a una dosis de 7 mg, disminuye la inflamación. El uso de AINES especialmente los selectivos para COX2 disminuyen la inflamación y el desarrollo de hiperalgesia. Los gabapentinoides son útiles en neuralgias post-herpéticas y neuropatía diabética, pero la evidencia de su efectividad es limitada en este tipo de síndrome. La ketamina es una buena opción ya que modula el dolor y disminuye la sensibilidad central, al igual como se han propuesto la clonidina y las infusiones de lidocaína. Los bloqueos regionales, simpáticos y epidurales con infusión continua se recomiendan como medidas preventivas (62).

De manera general, los opioides no son tan eficaces para tratar dolores neurogénicos ya que dentro de sus efectos secundarios se encuentra el desarrollo de hiperalgesia, lo que podría facilitar el desarrollo de este síndrome y aún no existe evidencia que su uso sea beneficioso para tratar este tipo de pacientes (57, 62).

- Inmunosuprimidos - Pacientes oncológicos

Muchas células inmunes están involucradas en la actividad antitumoral e inmunitaria; entre ellas se incluyen las células NK, células T, mastocitos, células dendríticas y macrófagos, al igual existen mediadores inmunes involucrados como citoquinas y quimioquinas (63).

Esta indicación se basa en el efecto inmunosupresor que tienen los opioides, lo cual podría aumentar el riesgo de infecciones e intervenir en el crecimiento, diseminación y recurrencia de los tumores tanto de manera indirecta, estimulando la angiogénesis, como directamente por sobre expresión del receptor MOR en células tumorales (63).

Los opioides causan supresión del sistema inmune tanto por vía central como periférica. Tienen un efecto directo de inhibición en las células inmunes que

expresan tanto receptores MOR como receptores Toll-like (TLR-4), los cuales están involucrados en la respuesta inmune innata. A nivel central, aumentan la actividad de la sustancia gris periacuaductal que activa las neuronas simpáticas que inervan los órganos linfoides. Esto induce liberación de aminas, las cuales suprimen la proliferación de linfocitos en el bazo y la citotoxicidad de células NK.

El uso prolongado de opioides aumenta la actividad del eje hipotálamo – hipófisis-suprarrenales lo que lleva a un aumento en la producción de glucocorticoides, esto disminuye la citotoxicidad de las células NK. Por otra parte, el uso de morfina (de manera aguda) activa receptores dopaminérgicos D1 en el núcleo Accumbens que libera neuropéptido Y, este igualmente provoca una disminución de la citotoxicidad de células NK ⁽⁶³⁾.

Estos efectos son dosis dependiente y opioide dependiente. De forma general, la literatura reporta que tanto la morfina como el fentanilo, disminuyen la citotoxicidad de las células NK, pero la exposición a corto plazo de fentanilo en personas sanas, aumenta el número de células y la citotoxicidad. La Buprenorfina no genera un efecto en citotoxicidad y el tramadol la mejora ⁽⁶³⁾.

El periodo perioperatorio es la ventana más crítica para la recurrencia de cáncer, ya que existen múltiples factores que intervienen con la respuesta inflamatoria provocada por las citoquinas, neuromoduladores, activadores endocrinos, y vías de señalización metabólicas e inmunológicas. El estrés quirúrgico, el dolor y la manipulación del tumor activan numerosas cascadas biológicas que provocan inmunosupresión, lo cual culmina en perturbación de señalización celular que genera inmunomodulación. Por otra parte, la recurrencia y las metástasis se han relacionada con la siembra por micro embolizaciones durante el procedimiento quirúrgico, por lo que la cirugía cuyo objetivo es curar, genera un periodo de susceptibilidad ⁽⁶⁴⁾.

Debido a que la mayoría de estos efectos en el sistema inmune se han obtenido mediante estudios en animales, y que no existe aún evidencia contundente que estos resultados se puedan traslapar a los seres humanos, se maneja como un riesgo teórico, así que aún se utilizan los opioides para el manejo

del dolor oncológico; pero sí existe evidencia que el “ahorro” de opioides perioperatorio conduce a mejores resultados a largo plazo en morbilidad, costo, y confortabilidad de los pacientes ^(63,64).

- Adultos mayores

Los pacientes adultos mayores tienen mayor incidencia de enfermedades coexistentes y polifarmacia, lo que hace que el control del dolor sea aún más complicado. Se describe que aproximadamente 18.5% de los pacientes mayores de 65 años, tienen dolor moderado y un 4.2%, dolor crónico ⁽⁶⁵⁾.

Ellos tienen un porcentaje de agua corporal disminuido, lo que conlleva a la reducción del volumen de distribución, esto generará niveles plasmáticos mayores de sustancias hidrofílicas como la morfina. Al mismo tiempo, tienen aumento de la grasa corporal lo que retrasa la biodisponibilidad y aumenta la vida media de sustancias lipofílicas como la buprenorfina o el fentanilo ⁽⁶⁵⁾.

Muchos adultos mayores pueden tener lesiones renales o hepáticas asociadas, que resulta en una acumulación de los fármacos y sus metabolitos, lo cual conlleva un mayor riesgo de presentar eventos adversos por sus efectos secundarios. Al igual, muchos se encuentran malnutridos, con bajo peso o sarcopénicos lo que provoca una disminución de la albúmina sérica, aumentando la fracción libre de los opioides ⁽⁶⁵⁾.

En este tipo de población los opioides se han asociado con un aumento del riesgo de lesiones accidentales y caídas, al mismo tiempo son susceptibles a presentar efectos adversos más pronunciadas como constipación, náusea, sedación, confusión, delirium y SAOS, lo que aumenta el riesgo de depresión respiratoria postoperatoria ⁽⁶⁵⁾.

Contraindicaciones absolutas para analgesia libre de opioides.

- Alergia a alguno de los medicamentos utilizados.

Contraindicaciones relativas para analgesia libre de opioides.

- Bloqueo AV alto grado: debido a los efectos colaterales de algunos medicamentos, como la dexmedetomidina o la clonidina que causan hipotensión, pero especialmente por el riesgo de desarrollar bradicardia extrema que podría llevar a la asistolia ⁽⁵⁹⁾.
- Trastornos del sistema autónomo (Hipotensión Ortostática): la dexmedetomidina provoca hipotensión, lo que podría agravar esta condición, por lo que se sugiere disminuir la dosis ⁽⁵⁹⁾.
- Estenosis coronaria crítica o aguda: la dexmedetomidina y la clonidina pueden aumentar el riesgo de hipotensión, lo que conlleva a una disminución del aporte de oxígeno miocárdico y generar arresto cardiaco. Se recomienda disminuir la dosis, y agregar vasodilatadores coronarios como nicardipina ⁽⁵⁹⁾.
- Politrauma / *shock* hipovolémico: debido a la tardanza en la preparación y el inicio de acción de los medicamentos, aunado a la vasodilatación que provocan, la cual puede limitar la perfusión de órganos centrales ⁽⁵⁹⁾.

3.2.6 ¿Cómo se evita el uso de opioides?

Para hacerlo, se debe de cambiar el paradigma (ver Figura 12) y utilizar distintos fármacos, aprovechando sus cualidades y acciones específicas. Se debe bloquear directamente el sistema nervioso simpático, central y periférico. Esto se puede lograr con β - bloqueadores o antagonista α_2 como la clonidina y la dexmedetomidina que reducen el consumo de opioides entre 4-15 mg equivalentes de morfina. Se pueden bloquear estos sistemas de manera indirecta con medicamentos, como el sulfato de magnesio reduce, el cual reduce en 24 h, el dolor, disminuye el consumo de morfina en 10 mg y al mismo tiempo, logra reducir la incidencia de náusea y vómitos postoperatorios. Por otra parte, están los

anestésicos locales como la lidocaína en infusión la cual disminuye el dolor, el consumo de opioides reduce la estancia hospitalaria y la función intestinal se recupera más rápido cuando se emplea en cirugía abdominal mayor ⁽⁷⁾.



Figura 12. Nuevo paradigma del manejo analgésico.

Fuente: Tomado y adaptado de Koepke, E. 2018. The rising tide of opioid use and abuse: the role of the anesthesiologist. Perioperative Medicine.

En los esquemas multimodales se incluye el uso de antagonistas de NMDA (N-Metil-D-Aspartato), específicamente Ketamina. Esta disminuye el dolor postquirúrgico, el consumo de opioides, la sensibilización central y la tolerancia a opioides si se utiliza previo a estos. Hay estudios que muestran reducción del dolor posterior al uso de ketamina hasta por 6 semanas. El dextrometorfano el D-isómero de la codeína comúnmente utilizado por sus propiedades antitusivas, es igualmente, un inhibidor de receptores de NMDA y ha mostrado ser efectivo

disminuyendo el consumo de opioides en 10.5 mg y la escala de dolor postoperatorio ⁽⁷⁾.

En el caso de los analgésicos no opioides, el paracetamol disminuye en un 30% el uso de opioides a las 4 h postoperatorio y no existe evidencia concluyente que la vía de administración IV sea superior a la vía oral. Por otra parte, están los AINES, los cuales son analgésicos potentes pero que su uso prolongado genera preocupación por sus efectos secundarios, especialmente los gastrointestinales. Por lo anterior, se recomienda utilizar en el paciente correcto, a la dosis y frecuencia adecuada. Un estudio mostró que 600 mg de ibuprofeno es tan eficaz como 15 mg de oxicodona, y el uso de inhibidores selectivos de la COX2 disminuye el consumo de morfina en 24 h en un 50% ⁽⁷⁾.

Se pueden utilizar neuromoduladores como la gabapentina. Un metaanálisis en 2017, mostraba que usar dosis entre 300-1200 mg disminuía el uso de opioides en 30 mg de morfina en 24 h y la pregabalina con efectos similares ⁽⁷⁾.

Los antiinflamatorios como la dexametasona se han popularizado no sólo por la profilaxis de náusea y vómitos postoperatorios, sino también como adyuvante del manejo del dolor, dado que logra reducir el dolor y el consumo de opioides hasta 48 h ⁽⁷⁾.

También se puede utilizar técnica de anestesia regional o neuroaxial. Lo más recomendado para cirugías abdominales abiertas, como parte de los protocolos ERAS, es la utilización de catéteres epidurales, los cuales han logrado reducir los eventos adversos por opioides como náusea, vómito, íleo, somnolencia, hiperalgesia y delirium postoperatorio, al mismo tiempo que brindan un adecuado control del dolor ⁽⁷⁾.

En cuanto a la anestesia regional en procedimientos abdominales en los últimos años se han enfocado en bloqueos fasciales troncales como el bloqueo del Plano Transverso Abdominal (TAP por sus siglas en inglés), bloqueo cuadrado lumbar y de la vaina de los rectos. Con el objetivo de prolongar su efecto se ha pasado de realizar una única punción a colocar catéteres con infusión continua o el uso de bupivacaína liposomal los cuales han logrado disminuir escalas de

dolor, y el consumo de opioides en las primeras 72-36 h respectivamente. Estas técnicas deben ser las primeras alternativas ofrecidas a pacientes con tolerancia opioides, ya que son de difícil manejo analgésico y presentan escalas de dolor mayor en el postoperatorio ⁽⁷⁾.

El objetivo es brindar un adecuado nivel analgésico postoperatorio, esto se define como aquella técnica que optimiza el confort del paciente y facilita la recuperación de su funcionalidad física mientras minimiza los efectos adversos de los analgésicos, al mismo tiempo que brinda estabilidad hemodinámica en el transoperatorio para evitar disfunción y daño orgánico ⁽⁷⁾.

Una parte muy importante en este proceso, que facilita cumplir el objetivo, es la educación preoperatoria del paciente, ya que el dolor es una experiencia biopsicosocial. Una óptima analgesia no se puede conseguir sino se abordan las expectativas de los pacientes y se estimulan a mantener metas realistas; deben entender que el objetivo primario de una analgesia no es ser libre totalmente del dolor ⁽⁷⁾.

3.2.7 ¿Vale la pena cambiar el paradigma hacia una anestesia libre de opioides?

Los beneficios se basan especialmente en evitar los eventos adversos relacionados con los efectos colaterales de los opioides, tanto para el paciente como para con los recursos hospitalarios y el bienestar social ⁽⁵⁹⁾.

El 12% de las cirugías se relaciona con algún evento adverso producto del uso de opioides. Estos pacientes van a tener aumentado en dos veces el costo hospitalario, el tiempo de estancia y tendrán una alta tasa de readmisiones. La lista de esos eventos es larga, los más frecuentes son depresión respiratoria e íleo paralítico, más el riesgo de dolor crónico, hiperalgesia y tolerancia que dificulta el manejo analgésico de estos pacientes ⁽⁵⁹⁾.

A nivel social genera un efecto positivo ya que disminuye la exposición ocupacional a opioides en los anestesiólogos, los cuales tienen alto riesgo de

desarrollar dependencia, al mismo tiempo se disminuye el uso inadecuado y el abuso de estas sustancias en la población general que puede llevar a la muerte ⁽⁵⁹⁾.

Ante esta interrogante no existe una respuesta con evidencia contundente, pero sí existen varios estudios sobre la viabilidad y los beneficios de este tipo de técnica en ciertos tipos de pacientes y procedimientos quirúrgicos ⁽⁵⁹⁾.

El uso de opioides debería de dejarse para el manejo de rescate del dolor severo en el periodo postoperatorio, ya que el manejo insuficiente del dolor postoperatorio es traumático para el paciente, como es frustrante para el médico, además de que aumenta el riesgo de dolor crónico y la morbilidad postoperatoria ⁽⁵⁹⁾.

Para rescate, existen alternativas libres de opioides o bajas en opioides, como el uso de anestésicos locales como la lidocaína, poco apreciada, efectiva y rápida; el uso de una dosis analgésica de ketamina previo al opioide para así disminuir riesgo de hiperalgesia. Cuando se necesiten llevar a cabo terapias a largo plazo con opioides, la opción sería utilizar la mezcla racémica de la metadona, ya que su D-isómero es un antagonista de receptores de NMDA ⁽⁵⁹⁾.

Capítulo 4. Opciones farmacológicas para una analgesia libre de opioides

4.1. Lidocaína

La lidocaína en infusión es uno de los principales medicamentos para realizar una analgesia libre de opioides. Se utiliza como adyuvante para el control de requerimientos analgésicos, dolor postoperatorio y modulación de la respuesta cardiovascular al estrés quirúrgico; tiene propiedades hiperalgésicas y antiinflamatorias ^(54 66).

Es el prototipo de los anestésicos locales tipo amino-amida, sintetizado en 1942, como una base débil e hidrosoluble. Se distribuye inicialmente, a los órganos altamente vascularizados (cerebro, riñón, corazón) y posteriormente, a los de menor vascularización (piel, músculo esquelético, tejido adiposo). Entre un 60-80% se une a proteínas plasmáticas especialmente α -1 glicoproteína ácida, la cual se encuentra aumentada en el postoperatorio y en pacientes adultos mayores. El 40% de la sustancia es extraída temporalmente durante su paso por los pulmones y el 90% es metabolizada en el hígado por el sistema de citocromos (CYP3A4), con la subsiguiente producción de metabolitos activos como monoetilglicinexilidida (80-90% de potencial arritmogénico y convulsivo), glicinexilidida y N- etilglicina. La acumulación de estos durante la infusión puede inhibir la biotransformación de la lidocaína y es lo que podría explicar la presentación de algunos casos de intoxicación. Finalmente es eliminada por los riñones, 10% sin cambios en la orina ⁽⁶⁶⁾.

La vida media posterior a un bolo es de 1.5 – 2 h y puede prolongarse hasta 3 h en pacientes obesos, mientras que la infusión puede prolongarse hasta 3h posterior a 24 h de administración ⁽⁶⁶⁾. Tiene interacciones con otros medicamentos como la ketamina, la cual puede prevenir las convulsiones inducidas por lidocaína producto de la activación de estructuras límbicas, pero puede empeorar la neurotoxicidad a nivel del hipocampo y amígdala ⁽⁶⁶⁾.

El mecanismo de acción es mediante el bloqueo no selectivo de canales de sodio voltaje dependiente en estado abierto, con esto inhibe la excitación de las terminaciones nociceptivas y bloquea la conducción del potencial de acción en nervios periféricos, lo cual dependerá de la frecuencia con la que la célula se despolariza. Esto explica su acción en anestesia regional, pero en infusiones no es el principal mecanismo, por el cual genera anti-nocicepción, ya que ese efecto se obtiene con concentraciones relativamente bajas en sangre ⁽⁵⁴⁾.

Su efecto analgésico se explica mejor por la habilidad de bloquear el cebado de los neutrófilos mediado por proteínas G. Cuando existe una lesión, estas células se activan y se degranulan, con lo que amplifican la respuesta inflamatoria, por lo que la lidocaína produce una regulación a la baja de este efecto. Al mismo tiempo, afecta otros tipos de receptores dosis dependiente como canales de calcio, canales de potasio, receptores de acetilcolina, 5-HT₃, receptores tipo NMDA en médula espinal, esto disminuye la hiperalgesia y tolerancia de opioides.

Por otra parte, inhibe los receptores de glicina en los circuitos de activación en el bulbo cefalorraquídeo y la amígdala con lo que disminuye la transmisión nociceptiva y provoca una inhibición descendente; esto aumenta la liberación de opioides endógenos, lo cual contribuye con el proceso de sedación ⁽⁵⁴⁾.

Al bloquear distintos receptores puede afectar otros sistemas. A nivel cardiovascular, es un antiarrítmico clase 1b con menos efecto pro arritmogénico. Reduce el sodio intracelular y evita la sobrecarga de calcio. Además, tiene efecto protector en la función cardíaca posterior a la isquemia miocárdica y puede estar involucrada con la reducción del tamaño del infarto. Se ha reportado que su presentación tópica posee efectos antimicrobiales, esto se debe a sus propiedades antiinflamatorias al reducir la liberación de citoquinas (interleuquinas 1, 6, y 8, factor de necrosis tumoral), la activación de neutrófilos y aumentar la citotoxicidad de las células NK, por lo que su administración sistémica puede reducir complicaciones sépticas postoperatorias ⁽⁶⁶⁾.

Al respecto, existe evidencia que podría disminuir la progresión y recurrencia de cáncer mediante efectos indirectos y directos. Indirectamente, por la modulación de la respuesta inflamatoria y su acción directa se explica por un fenómeno llamado CELEX (CELular EXitability). Este se basa en que muchas células cancerígenas expresan canales de sodio lo que convierte a las células en eléctricamente excitables, volviéndose agresivas, hiperactivas, con mayor motilidad e invasión, por lo que su bloqueo reduce el efecto metastásico ⁽⁶⁶⁾.

Por otro lado, inhibe la producción de tromboxano B2 inhibiendo la agregación plaquetaria, lo cual reduce la posibilidad de trombosis venosa, y finalmente, se han descrito propiedades antioxidantes al disminuir la producción de especies reactivas de oxígeno, actuando sobre fosfolípidos de membrana y formación mitocondrial ⁽⁶⁶⁾.

A nivel pulmonar, a bajas dosis aumenta actividad inspiratoria y a altas dosis es responsable de depresión respiratoria. Tiene propiedades relajantes en el músculo liso bronquial, disminuye la hipersensibilidad por su efecto antiinflamatorio ⁽⁶⁷⁾.

Sus efectos cardiovasculares son moderados, se ha observado un leve cronotropismo negativo, mientras que en condiciones donde la actividad vagal este aumentada, tiene un efecto anti-vagal que aumenta la frecuencia cardiaca. A nivel de músculo liso de los vasos periféricos, tiene una acción bifásica, a dosis bajas produce constricción y a altas vasodilatación ⁽⁶⁷⁾.

La lidocaína puede generar toxicidad al mantener concentraciones plasmáticas superiores de 10 µg/ml. Esto ocurre con mayor frecuencia a nivel de sistema nervioso, donde se manifiesta por medio de parestesias periorales, sabor metálico, dificultad para hablar, diplopía, leve dolor de cabeza, tinnitus, confusión, agitación, espasmos musculares, convulsiones y coma. Las manifestaciones cardiacas son menos frecuentes. Se presenta con prolongación del intervalo PR, QRS ancho y bradicardia (en pacientes bajo anestesia general estos signos podrían ser lo único detectable de una intoxicación). Ante estos síntomas deben de brindarse medidas de sostén (oxigenación, hidratación, vasopresores,

antiarrítmicos, anticonvulsivantes), y en caso de no haber respuesta, iniciar perfusión de lípidos al 20%. Administrar un bolo de 1,5 ml/kg en un minuto e iniciar infusión continua a 0.25 ml/kg/min. Si persiste el colapso cardiovascular se puede repetir el bolo cada 3-5 min hasta un máximo de 10 cc/kg en los primeros 30 minutos. Se debe de doblar la tasa de infusión a 0.5 ml/kg/h si la presión arterial persiste baja. La infusión se mantiene por lo menos 10 minutos posterior a obtener estabilidad hemodinámica ⁽⁶⁶⁾.

Se han descrito efectos neuroprotectores que consisten en prevenir la disfunción cognitiva temprana en el postoperatorio. Esto se define como el deterioro moderado – severo de la capacidad intelectual con una respuesta neuroinflamatoria inadecuadamente resuelta, mediante reducción de la tasa metabólica cerebral y por sus propiedades anti apoptóticas y antiinflamatorias (clínicamente tiene poco efecto en el índice biespectral) ⁽⁶⁶⁾.

Según distintos estudios randomizados y metaanálisis sobre la lidocaína en infusión intravenosa, se demostró que pacientes sometidos a cirugías electivas bajo anestesia general tienen una reducción significativa del dolor y los requerimientos de opioides en las primeras 24 h postoperatoria. El mayor beneficio se ha visto en pacientes sometidos a cirugía abdominal ya sea laparoscópica o abierta, ya que disminuye la estancia hospitalaria (8 h -1.1 días), la posibilidad de presentar íleo postoperatorio, náuseas y vómitos. Su eficacia ya se había reportado en otros aspectos anestésicos, como la reducción del dolor debido a la inyección de propofol, disminuir la respuesta simpática a la intubación traqueal, prevención de laringoespasma y en disminuir el dolor de garganta postoperatorio ⁽⁶⁶⁾.

Se ha comparado el efecto de la infusión de lidocaína con la analgesia epidural que se proponía como la técnica analgésica estándar para cirugía abdominal mayor, pero los estudios no han podido probar una diferencia significativa entre las dos, ya que presentan un mecanismo de acción similar, algunos incluso, llaman a la infusión la “epidural de los pobres” ⁽⁶⁶⁾.

Otras propiedades que se han asociado con el uso de lidocaína, es su eficacia en el tratamiento de las neuropatías centrales y periféricas, por lo que se ha convertido en una herramienta para el tratamiento del dolor crónico, el dolor por pancreatitis y en algunos dolores refractarios a opioides. Aún no se ha demostrado claramente que sirva como medida preventiva del dolor postoperatorio persistente ⁽⁶⁶⁾.

Se recomienda un bolo inicial tan pronto como sea posible para anticipar el inicio de acción y evitar el dolor de la inyección del propofol de 1-2 mg/kg, seguido de una infusión de 0.5-3 mg/kg/ (más utilizado 2 mg/kg/h). Con esto se consigue concentraciones plasmáticas de 2 µg/ml (concentraciones tóxicas >5 µg/ml) , estos valores son suficientes para atenuar la respuesta simpática, generar analgesia y disminuir requerimientos de agentes inhalatorios (en un 19%) y opioides. En cirugías largas se debe reducir la tasa de infusión en un 50% cada 6 h, esta se continuará hasta que el paciente sea egresado de la Unidad de Recuperación. Para evitar intoxicaciones no se recomiendan administraciones extras de anestésico local por medio de anestesia regional o infiltración de herida y si se combinan, se debe tener en cuenta la dosis tóxica. Se debe reducir la dosis al utilizar otros coadyuvantes como ketamina, magnesio, agonista α_2 y AINES ⁽⁶⁶⁾.

Hay que tener consideraciones especiales con cierto tipo de pacientes, unos de ellos son los adultos mayores, donde la vida media de eliminación del medicamento es mayor. Al mismo tiempo pueden tener hepatopatías y nefropatías asociadas que perturban el metabolismo y la eliminación, por lo que se recomienda mantener la misma dosis para el bolo inicial pero la infusión debe disminuirse en un 35%. En el caso de los obesos, tienen un volumen de distribución mayor por lo que el aclaramiento del medicamento está prolongado. El bolo inicial se debe calcular con el peso real y la infusión con el peso ideal. Por último, en las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia, se debe tener en cuenta que la lidocaína atraviesa la placenta y se excreta en leche materna ⁽⁶⁷⁾.

4.2 Ketamina

Esta es usada como anestésico, adyuvante en el manejo analgésico multimodal del dolor agudo perioperatorio, reduce requerimientos (en un 40%) y efectos adversos de los opioides. Es efectiva para tratar algunos síndromes de dolor crónico y como antidepresivo en individuos que no responden a la terapia tradicional, al igual que pareciera ser eficaz en el tratamiento de estatus epilépticos refractarios (existe un aumento de receptores NMDA) y en estatus asmático por el efecto de broncodilatación ⁽⁶⁸⁾.

Es un derivado de la fenciclidina, sintetizada en 1962, por la necesidad de crear un medicamento menos alucinógeno; usada inicialmente, en el campo de batalla, como agente sedante en niños no cooperadores y para uso veterinario ⁽⁶⁸⁾.

Químicamente es una molécula de estructura quiral con dos enantiómeros, S(+) -ketamina y R (-) -ketamina. El uso del enantiómero S(+), ha aumentado ya que es cuatro veces más potente que el R(-), y dos veces más efectivo que la mezcla racémica por su mayor afinidad, por lo que se requiere de una menor dosis para generar anestesia y analgesia ⁽⁶⁸⁾.

Es una base libre, liposoluble, que logra atravesar rápidamente barrera hematoencefálica y órganos bien perfundidos; existe presentación intravenosa, oral, intranasal y sublingual. La biodisponibilidad oral es pobre, solo un 8-24%. Tiene una vida media de 2-4 h, con una vida media sensible al contexto corto, lo que explica la rápida recuperación a su efecto. Cuenta con una unión a proteínas baja entre 10-30%. Tiene una alta extracción hepática por lo que su metabolismo depende del flujo y es llevado a cabo por el sistema de citocromos P450, produciendo norketamina, 4-hidroxi-ketamina y 6 hidroxi-ketamina como metabolitos, el principal es norketamina con un poder anti-nociceptivo de un quinto a un tercio de la ketamina. Es eliminado por medio de la bilis y orina ⁽⁶⁸⁾.

La vía oral no se recomienda en el tratamiento del dolor agudo por su baja biodisponibilidad y mayor producción de norketamina, y la intranasal es una buena opción en pacientes con accesos venosos difíciles o niños que van a ser

sometidos a algún procedimiento con adecuado efecto amnésico, analgésico y sedativo ⁽⁶⁹⁾.

La ketamina actúa como un antagonista no competitivo, bloqueando receptores de glutamato N-Metil-D-Aspartato (NMDA), localizados en la periferia de las aferencias nociceptivas que realizan sinapsis en el asta dorsal de la médula espinal. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio. Se sabe que bloqueando el impulso nociceptivo en esta zona, se impide la entrada de la señal a la médula espinal y se evita la sensibilización secundaria ⁽⁵⁴⁾.

En la corteza, existen receptores a nivel central y en otras partes del sistema de activación, por lo que su bloqueo contribuye a la anti-nocicepción y la disminución del estado de alerta. A bajas dosis se une preferiblemente, a receptores inhibitorios de interneuronas gabaminérgicas (ácido γ -aminobutírico) que provocan una desinhibición general de neuronas piramidales y de la actividad difusa excitatoria cortical (ondas gamma), originando un estado alterado de activación caracterizado por alucinaciones. A dosis altas, bloquea también neuronas excitatorias piramidales e inhibe las vías de activación excitatorias que se originan de la formación reticular hacia tálamo y la parte basal anterior del cerebro, lo que ocasiona una inconciencia profunda, caracterizada por alternancia entre ondas delta y gamma en el electroencefalograma. Básicamente, aumenta la conectividad a nivel de cerebelo y corteza visual, con disminución de esta en las conexiones auditivas y las regiones somatosensoriales responsables del procesamiento del dolor y su percepción emocional que incluye amígdala, ínsula y parte anterior de corteza del cíngulo ^(54, 68).

La ketamina inhibe la captación neuronal y extra neuronal de catecolaminas, causando un estado hiperadrenérgico que aumenta las concentraciones de norepinefrina en la circulación; agonistas α_2 como dexmedetomidina atenúan los efectos cardiovasculares y los efectos psicomiméticos más efectivamente que las benzodiazepinas. Al mismo tiempo, interactúa con receptores nicotínicos y muscarínicos, su efecto en este último explica el aumento de secreciones bronquiales y formación de moco ⁽⁶⁸⁾.

Se considera una buena opción para una anestesia libre de opioides porque no sólo tiene funciones anti-nociceptivas, si no que logra mantener la estabilidad hemodinámica, manteniendo el gasto cardiaco por medio de estimulación de neuronas noradrenérgicas liberando norepinefrina, dopamina y serotonina a la circulación; en corazones enfermos, disminuye la contractibilidad al reducir el efecto β adrenérgico de manera dosis dependiente. Preserva los reflejos faríngeos y laríngeos sin depresión respiratoria en contraste con los opioides y no tiene efectos en la motilidad intestinal ⁽⁶⁸⁾.

A nivel cerebral tiene efectos neuro protectores. El mecanismo que se propone es que al inhibir los receptores de glutamato reduce el influjo de calcio intracelular y la producción de NO (Óxido Nítrico), además podría derivar de su efecto antiinflamatorio basado en reducción de Factor de Necrosis Tumoral α (FNT α), Interleuquinas 6 y 8, y la activación de neutrófilos. La ketamina aumenta el flujo cerebral en un 36%, si se usa a dosis subanestésicas lo eleva en un 13%, especialmente en la ínsula y parte anterior del cíngulo. La tasa metabólica y el metabolismo de la glucosa no se ven afectados, pero esto varía en pacientes donde sus mecanismos compensatorios están afectados. Los pacientes bajo anestesia general y ventilados no presentan aumentos significativos de la presión intracraneana y no existe suficiente evidencia que contraindique su uso en pacientes con hipertensión endocraneana u ocular, por lo que se toma como una contraindicación relativa, recomendación tipo C ^(68, 69).

Estudios randomizados han demostrado que el uso de dosis bajas de ketamina en el perioperatorio reduce el desarrollo de dolor crónico en un 25% a 3 meses y en 30% a 6 meses. En cirugía abdominal mayor, el consumo de morfina disminuyó en 27mg, el dolor fue menor tanto a los 24 h como a las 48 h y la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios fue menor. Según Cochrane, en su revisión del 2019, concluye que la ketamina en general reduce el consumo de morfina en 8 mg en 24 h y 13 mg en 48 h, reduce el dolor durante el movimiento en las primeras 24 h, reduce el área de hiperalgesia postoperatoria en 7cm² y disminuye las náuseas y vómitos en 27% comparado con placebo ⁽⁶⁸⁾.

Según las guías de la ASRA, se concluye que la infusión de ketamina está indicada en procedimientos donde se supone el dolor será de moderado a severo, principalmente cirugía abdominal, torácica y ortopédica (procedimientos mayores de miembros y columna) y también se recomienda en pacientes tolerantes o dependientes a los opioides. Otras condiciones que se han visto beneficiadas con su uso son pacientes sometidos a CPRE (Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica), cólico renal, exacerbaciones de dolor central como en el síndrome de Ehlers-Danlos y paciente con riesgo de depresión respiratoria inducida por opioides como aquellos que presentan SAOS ⁽⁶⁹⁾.

Para su uso analgésico perioperatorio se utilizan dosis bajas definidas como un bolo de 1mg/kg seguido de una infusión de no mayor a 1.2 mg/kg/h o 20 ug/kg/min. Esto disminuye los síntomas psicomiméticos con o sin hipnóticos. Estas dosis han demostrado reducir el dolor y los requerimientos de opioides en un 40%, además de las náuseas y vómitos postoperatorios. La dosis que se utiliza en la mayoría de los protocolos “ahorradores” de opioides o libre de opioides, es un bolo 0.1-0.5 mg/kg, posteriormente una infusión de 0.1-0.6 mg/kg/h, la cual se puede mantener entre 24-48 h postoperatorio o retirar 45-60 min antes del despertar. Esta dosis tiene poco efecto en el electroencefalograma, generalmente hay un aumento en la cifra, posteriormente a un bolo mayor de 1 mg/kg, por lo que es difícil valorar con este tipo de monitoreo el nivel de hipnosis cuando se utiliza ketamina ^(68, 69).

Entre sus efectos adversos se ha descrito que el uso crónico está asociado a patología urológica severa y persistente como cistitis, constricción vesical y engrosamiento de pared vesical, el mecanismo por el que sucede no está claro. Al mismo tiempo, genera adicción psicológica manifestada con alteraciones cognitivas, como euforia, cambios en la percepción de color, memoria, atención, reacción y sentido del tiempo. Se han reportado casos de disfunción hepática y el efecto más frecuente es la hipersalivación que se puede contrarrestar con anticolinérgicos ⁽⁶⁸⁾.

En embarazo, es una contraindicación absoluta y es de relativa contraindicación utilizarla en pacientes con hepatopatías severas. En el caso de enfermedad moderada se recomienda su uso con cuidado, realizando pruebas de función hepática previamente y durante el transoperatorio. Igualmente, debe ser manejada con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular poco controlada y aquellos con padecimientos psiquiátricos mal tratados como psicosis o esquizofrenia ⁽⁶⁹⁾.

4.3. Sulfato de magnesio

El magnesio es el cuarto ion más común del cuerpo, su concentración en plasma es 1.4-2.2 mEq/L (0.7-1.1 mmol/L). La hipomagnesemia puede ocurrir a menudo, especialmente después de cirugía abdominal, ortopédica y cardíaca. El magnesio juega un rol importante en numerosos procesos fisiológicos, como cofactor de la síntesis proteica, función y estabilidad neuromuscular, estabilidad de ácidos nucleicos, es un componente de adenosina-5-trifosfato y es un regulador endógeno de electrolitos, además siendo un inhibidor no competitivo del calcio, modulando corrientes de sodio y potasio lo cual afecta el potencial transmembrana, antagoniza receptores de NMDA e inhibe la liberación de catecolaminas a nivel de médula adrenal y de terminaciones adrenérgicas ^(70;71).

Es utilizado ampliamente en el tratamiento del asma y en obstetricia por sus efectos antihipertensivos y de relajación del músculo liso para tratar la preeclampsia, esto se logra por medio del bloqueo de canales de calcio. El magnesio también inhibe receptores de NMDA (fue el primer agente en descubrirse con ese efecto), por lo que inhibe las sinapsis glutaminérgicas y es así como contribuye al efecto nociceptivo, al mismo tiempo que reduce la dosis de otros agentes analgésicos. No atraviesa la barrera hematoencefálica; potencia los efectos hipnóticos, se puede decir que el sitio de acción antinociceptiva e hipnótica del sulfato y la ketamina es el mismo, pero debido a que el magnesio es un ion prevalente, contribuye más a este estado por tener amplio rango de objetivos no

específicos, uno de esos es la disminución de la respuesta inflamatoria, al aumentar la concentración extracelular de magnesio reduce la liberación de citoquinas ^(70, 71).

Al administrarlo, se deben tener en consideración sus efectos sobre la presión sanguínea y relajación muscular, al igual que la dosis, ya que grandes cantidades pueden llevar a una disminución de la conducción atrioventricular, bloqueo cardiaco y posible paro cardiaco ^(70, 71).

Varios estudios aleatorios indican una reducción del consumo de anestésicos intraoperatorios, mejoría de la analgesia ya que disminuye tanto el dolor temprano como tardío en reposo, el dolor temprano en movimiento y el consumo de morfina postoperatorio, según un metaanálisis en 10.53 mg. Al inhibir la liberación de catecolaminas permite mantener una mejor estabilidad hemodinámica, especialmente durante laringoscopia e insuflación del neumoperitoneo en cirugías laparoscópicas, mejor control hemodinámico en cirugías de feocromocitomas reduce la incidencia de fibrilación atrial en cirugías de revascularización cardiaca, previene el vasoespasmo, y da protección neurológica posterior a hemorragia subaracnoidea por sus efectos relajantes del músculo liso a nivel de arteriolas ^(70, 71).

El uso de magnesio transoperatorio se ha asociado a una mejor calidad del sueño, facilitando el proceso de recuperación y permitiendo la deambulación temprana ^(70, 71).

El bloqueo neuromuscular se prolonga con su uso, debido a la reducción de la conductancia de calcio en neuronas presinápticas, disminuyendo así la liberación de acetilcolina por la motoneurona, con lo que reduce la sensibilidad postsináptica a la acetilcolina y tiene un efecto directo sobre el potencial de membrana de las células musculares. Por lo que entre sus beneficios mejora las condiciones de secuencia rápida con el rocuronio, disminuye las fasciculaciones con la succinilcolina al igual que previene la hiperkalemia posterior pero no disminuye el riesgo de hipertermia maligna ^(70, 71).

Los efectos adversos más comunes reportados son hipotensión, bloqueo neuromuscular residual, hipermagnesemia, dolor a la inyección intravenosa y depresión respiratoria. Otros, como la sensación de calor en el cuerpo, se deben a la vasodilatación. A nivel cardiovascular genera una prolongación del intervalo PR y del QT que puede llevar a bloqueo atrioventricular (lo más común es la presencia de bradicardia) ^(70, 71).

La toxicidad ocurre con dosis mayores de 30 g o concentraciones plasmáticas superiores a 14.4 mg/dl (4-5 mmol/L). Se manifiesta por hiporreflexia y mareos; mayor a 6 mmol/L se presenta como paro respiratorio y >8 mmol/L paro cardíaco. El antídoto es el gluconato de calcio, la furosemida o en caso extremo, hemodiálisis ^(70, 71).

La dosis usual para manejo analgésico que se utiliza en la mayoría de los protocolos es un bolo de 30-50 mg/kg durante 10 min para minimizar el efecto hipotensor y bradicardizante antes de la inducción, seguido de una dosis de mantenimiento de 6-20 mg/kg/h y se debe retirar 15-30 min antes del despertar. Esto logra reducir el consumo de opioides en 24 h en un 24.4%, produce menos escalofríos hasta un 70-80%, genera una reducción de las náuseas y vómitos postoperatorios, al mismo tiempo que reduce los requerimientos anestésicos de propofol, sevoflurane y relajante muscular ^(70, 71).

Tanto su uso por vía intravenosa o intratecal, disminuye la sensibilización central por el bloqueo de los receptores de NMDA. A nivel intratecal, aumenta el tiempo de bloqueo sin aumentar los efectos adversos de los anestésicos locales ^(70, 71).

Debe usarse con precaución en pacientes hipovolémicos y aquellos con capacidad cardíaca limitada; está contraindicado en pacientes con lesión renal, ya que su aclaramiento se da por esta vía, lo que producirá hipermagnesemias ^(70, 71).

4.4 Dexmedetomidina

La dexmedetomidina es un agonista de acción corta altamente selectivo para los adrenoreceptores α_2 , con propiedades hipnóticas, sedantes, ansiolíticas, simpaticolíticas y analgésicas sin producir depresión respiratoria significativa. Su efecto simpaticolítico disminuye la presión arterial media y la frecuencia cardíaca por la disminución de la liberación de norepinefrina. Reduce los requerimientos anestésicos y de opioides en el perioperatorio por lo que actualmente, forma parte esencial de los protocolos ERAS ⁽⁷²⁾.

El primer agonista α_2 fue sintetizado en 1960, llamado clonidina, utilizada como descongestionante nasal, que brindó efectos no esperados como sedación y síntomas de depresión cardiovascular. Para 1996, la utilizaron como antihipertensivo y posteriormente, obtuvo aceptación en el tratamiento de la abstinencia a drogas y alcohol, como adyuvante en isquemia miocárdica, para el manejo del dolor y coadyuvante en la anestesia intratecal. Luego, aparecieron otros agonistas de uso veterinario, de donde derivaron la medetomidina y su dextro enantiómero la dexmedetomidina ^(72, 73).

En 2008, la dexmedetomidina fue aprobada por la FDA para ser utilizada en la sedación de pacientes críticos, bajo ventilación mecánica por un tiempo menor de 24 h y para sedaciones conscientes durante procedimientos invasivos. Este medicamento cumple las características para ser el sedante de elección en la unidad de cuidados críticos por ser predecible, hemodinámicamente estable y fácilmente titulable ^(72, 73).

Existen tres subtipos de receptores α_2 (α_{2a} , α_{2b} y α_{2c}), implicados en una variedad de funciones fisiológicas y están acoplados a proteína G. El receptor α_{2a} promueve la sedación, hipnosis, analgesia, simpaticolisis, neuroprotección e inhibe la liberación de insulina. El α_{2b} suprime los escalofríos a nivel central, promueve la analgesia a nivel espinal e induce vasoconstricción periférica y el α_{2c} está asociado a la modulación del procesamiento sensorial, el humor, la actividad locomotora, y la regulación del flujo de epinefrina desde la médula adrenal. Los

tres receptores se encargan de la inhibición de la liberación de norepinefrina. Tienen sitios de acción presinápticos, postsinápticos y extra sinápticos. Existen receptores en plaquetas, hígado, páncreas, riñones, ojos y en el sistema nervioso autónomo, central y periférico. Su estimulación en fibras terminales disminuye la entrada de calcio lo que lleva a una disminución de la liberación de neurotransmisores ⁽⁷²⁾.

Su mecanismo de acción se debe a la activación del receptor, el cual activa una proteína G inhibitoria, por lo que no se fosforila la adenilato ciclasa y no se obtiene AMPc, esto provoca que se favorezca el anabolismo y no el catabolismo; simultáneamente, ocurre un eflujo de potasio y una inhibición del influjo de calcio, lo que ocasiona que la célula se hiperpolarice. Esto suprime el disparo neuronal a nivel del locus ceruleus y la actividad de las vías descendentes noradrenérgicas generando hipnosis. Otra forma por la que se logra este efecto es por medio de la disminución de la liberación de norepinefrina en el área preóptica del hipotálamo, lo que desinhibe las proyecciones GABAérgicas en los núcleos mayores de estimulación del mesencéfalo y puente. Lo anterior disminuye la liberación de histamina y genera ese estado de sedación que mimetiza el sueño fisiológico lo que se refleja en EEG como oscilaciones lentas de onda delta. El mecanismo por el que se genera su efecto antinociceptivo es por la estimulación de las vías descendentes inhibitorias, esto activa interneuronas inhibitorias a nivel del asta dorsal de la médula espinal que bloquea el estímulo de la fibra A y C, así como la liberación de neurotransmisores ⁽⁷²⁾.

La dexmedetomida es ocho veces más específica para los receptores α_2 que la clonidina, especialmente α_{2a} , por lo que esta es más efectiva para lograr sedación y analgesia. Sus efectos son dosis dependientes, y se pueden revertir con la aplicación de un antagonista selectivo de α_2 como el atipamezol , pero este es solo de uso veterinario y aún no se ha aprobado en seres humanos ⁽⁷²⁾.

Es un medicamento altamente lipofílico, por lo que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Tiene un inicio de acción a los 15 min, la concentración pico se alcanza a la hora de la infusión continua. Se absorbe por vía transdermal,

oral o intramuscular, estas dos últimas con una biodisponibilidad de 82% y 104%, respectivamente. Se une a proteínas tanto albúmina como alfa glicoproteína en un 94%, esta fracción disminuye en pacientes con disfunción hepática por lo que se debe reducir la dosis en estos pacientes. Tiene un volumen de distribución grande de 1.31–2.46 L/kg (90-194L), su vida media de distribución es de 6 min y de eliminación entre 2-2.5 h. Es metabolizado extensamente en el hígado por conjugación y biotransformación por el sistema de citocromos P450, no se conocen metabolitos activos. Se elimina por medio de la orina en un 95% y un 4% por las heces, solo el 1% se elimina sin cambios ^(72, 73).

Sus efectos hemodinámicos son bifásicos; inicialmente, al darse el bolo se genera hipertensión que induce una bradicardia refleja, más frecuente en pacientes jóvenes, esto se evita dando una infusión lenta del bolo o evitándolo. Este efecto dura entre 5-10 minutos seguido de una disminución de la presión arterial por el efecto simpaticolítico. El efecto bradicardizante es mediado por disminución del tono simpático, disminución parcial del baroreflejo y una actividad vagal aumentada ^(72, 73).

A nivel respiratorio a pesar de sus efectos sedantes profundos, solo genera efectos ventilatorios limitados. El estímulo hipercápnico está conservado y el umbral de apnea se disminuye. Es poco frecuente presentar depresión ventilatoria si se utilizan dosis entre 0.2-0.7 mg/kg/h, dosis mayores sí disminuyen el volumen tidal ^(72, 73). Entre sus efectos metabólicos se encuentra la supresión del escalofrío mediado por la activación de receptores α_2b en el centro termorregulador del hipotálamo ⁽⁷³⁾.

Posee un efecto protector de órganos. A nivel cardiaco, mantiene estabilidad hemodinámica al atenuar la respuesta simpática provocada por el estrés quirúrgico, al mismo tiempo que disminuye la respuesta inflamatoria al reducir la liberación de interleuquinas 6 y 8 junto con el Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT α). Aumenta la concentración de interleuquina 10, así como la expresión de células NK, células B y linfocitos T ⁽⁷²⁾.

Hay estudios que indican que el bloqueo de estos receptores reduce los episodios de isquemia miocárdica a pesar de pensarse que por su efecto hipotensor debería ser proisquémico, pero este efecto protector solo se ha demostrado con clonidina. Por su parte, la dexmedetomidina solo ha probado generar estabilidad hemodinámica, especialmente en cirugías vasculares, y se ha descrito su utilidad como tratamiento de arritmias supraventriculares y taquiarritmias de la unión. En ciertos estudios experimentales se ha encontrado un efecto neuroprotector que atenúa la lesión hipóxica-isquémica en cerebros en desarrollo susceptibles al daño; el mecanismo no es claro, pero se cree que las vías catecolaminérgicas juegan un rol importante. A nivel renal, tiene un efecto diurético, inhibiendo la acción de la vasopresina en el túbulo colector, esto disminuye la absorción de sal y agua, generando un efecto nefroprotector ⁽⁷²⁾.

Sus efectos teratogénicos no se han estudiado, pero el medicamento logra atravesar placenta, por lo que debe usarse con cautela en embarazadas solo cuando el beneficio supere el riesgo ⁽⁷³⁾.

Entre sus principales efectos adversos se encuentra la bradicardia en el 40% de los casos, pero responden bien al tratamiento con atropina, epinefrina e infusión de volumen. Por lo cual debe usarse con precaución en pacientes con disfunción ventricular izquierda, hipovolémicos o con bloqueos cardiacos. Otros efectos adversos reportados serían hipertensión, hipotensión, náusea, fibrilación atrial, bloqueo atrio ventricular de primer y segundo grado, boca seca, broncoespasmo (paciente asmático) y elevación de glucosa; la mayoría ocurren durante un lapso corto posterior a la dosis de carga. Puede haber taquifilaxis posterior a más de 24 h de infusión continua ^(72, 73).

Se ha comprobado que es un buen ayudante para la anestesia general, por su estabilidad hemodinámica, disminución de requerimientos de halogenados en aproximadamente 25%. Además, se ha registrado que evita el delirium postoperatorio, permite una mejor emergencia. Utilizado para disminuir el consumo de opioides, principalmente en paciente bariátricos y con ello el riesgo de SAOS y depresión ventilatoria en el postoperatorio. Al mismo tiempo, facilita la

intubación en vías aéreas difíciles, especialmente cuando se utiliza fibroscopio en paciente despierto, con la ventaja que genera un campo de visión seco por su efecto antisialagogo. Existe una adecuada sedación en el 93% de los casos y un adecuado manejo del dolor en el 83% ^(72, 73).

En 2012, un metaanálisis indicaba que dexmedetomidina reduce el consumo de opioides en un 30% (14.5 mg equivalentes de morfina), tiene un efecto analgésico mayor que clonidina y acetaminofén, pero menor que ketamina y los AINES. En el 2015, otro metaanálisis mostraba sus efectos en la disminución de náuseas y vómitos postoperatorios pero esto no hacía diferencia en el tiempo de recuperación. Cochrane en 2016, realizó una revisión del uso de dexmedetomidina para el dolor agudo perioperatorio en adultos sometidos a cirugía abdominal, pero no logró llegar a una conclusión debido a que los estudios eran muy heterogéneos, muestras pequeñas, y con mezcla de cirugías, pero resaltaban la reducción en el consumo de opioides de rescate 24 h postquirúrgico en un 25% y de la intensidad del dolor, a pesar de que la dexmedetomidina se elimina en un plazo de 2 h ^(72, 73).

Pero en general, en la mayoría de los estudios pequeños indican que la dexmedetomidina muestra un buen control del dolor en procedimientos laparoscópicos bariátricos y ginecológicos y abordajes abiertos como cirugía colorrectal, columna e histerectomía abdominal. Los pacientes reportan mejores niveles de satisfacción cuando se utiliza, esto relacionado con la disminución del dolor y las náuseas y vómitos postoperatorios ^(72, 73).

Acerca del uso práctico de la dexmedetomidina, la dosis óptima y el momento de utilizarla durante el perioperatorio aún no está establecido. La dosis más utilizada en la mayoría de estudios de cirugía abdominal, es un bolo de 0.25-1 mcg/kg o 75-150 mcg por 10 minutos previo a inducción y posteriormente, una infusión 0.2-1 mcg/kg/h o 60-120 mcg/h, titulando la dosis según el efecto clínico y debe retirarse entre 15-30 minutos antes del despertar ^(72, 73).

4.5 Dexametasona

Los corticosteroides tienen múltiples funciones, entre estas: intervienen en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos, mantienen el balance de fluidos y electrolitos, preservan la función normal de los sistemas cardiovascular, inmunológico, urinario, esquelético y endocrinológico. Al mismo tiempo que dota al organismo de la capacidad de resistir circunstancias estresantes como estímulos nocivos o cambios ambientales ⁽⁷⁵⁾.

La dexametasona es un corticosteroide con poca actividad mineralocorticoide, que ha ganado popularidad en el campo de la anestesiología, utilizado ampliamente con el objetivo de reducir náuseas y vómitos postoperatorios, la odinofagia post intubación y actualmente, se cree que podría tener un rol beneficioso en la analgesia postoperatoria. A la fecha, el efecto de este medicamento en el dolor así como su dosis óptima para disminuir el dolor, no están claramente definidos, por lo que no forma parte de las estrategias recomendadas de la analgesia multimodal ⁽⁷⁵⁾.

Este posee un tiempo de acción largo, con un vida media de 36-54 horas. Tiene dos funciones biológicas principales: antiinflamación e inmunosupresión. De los esteroides, es el que tiene mayor poder antiinflamatorio. Se une con alta afinidad al receptor de glucocorticoides en el citosol celular, esto suprime niveles tisulares de bradiquininas y la liberación de neuropéptidos de las terminales nerviosas. Su función en el manejo del dolor se basa en la reducción de los niveles de prostaglandinas tanto por inhibición de ciclooxigenasa tipo I y II, pero su efecto es menor en la tipo I. Al mismo tiempo, modula la respuesta inflamatoria inhibiendo el FNT, interleuquinas 1 y 6, proteína C reactiva y los receptores de leucocitos. Puede ser administrado por distintas vías intravenosa, epidural y localmente como adyuvante ^(75, 76).

Su concentración plasmática máxima se obtiene a las 3 horas, con baja unión a proteínas plasmáticas (albumina, transcortina). Es metabolizada por el

hígado por glucoronización, sus metabolitos son inactivos y se excreta el 65% por orina y solo el 3% sin alteraciones ^(75, 76).

De Oliveria, en 2011, realiza un metaanálisis con 24 estudios aleatorios , con un total de 2751 sujetos. Las dosis de dexametasona eran entre 4-10 mg IV, en algunos casos administrada preoperatoriamente, otros durante la cirugía, las cuales eran variadas (general, ginecológica y otorrinolaringológica, ortopédica). En sus estudios se concluye que una dosis intermedia (0.11-0.2 mg/kg) tiene un efecto “ahorrador” de opioides, reduce el dolor temprano y el tardío, tanto en reposo como en movimiento. Este efecto se logra si la dexametasona es administrada en el preoperatorio y no en el intraoperatorio, esto en relación a que el pico máximo de acción de la dexametasona ocurre aproximadamente entre 45 min - 1 h posterior a su administración (tiempo necesario para alterar la transcripción genética y síntesis de proteínas), con el inconveniente que en pacientes conscientes, una administración rápida, diluida en un bajo volumen, genera dolor en área perianal referido como prurito en el 50-70% de los casos. Este efecto se evita si se diluye por lo menos en 50 cc de solución salina y se infunde durante 10 minutos. Para obtener el mismo resultado en cuanto al dolor y el consumo de opioides al administrar dexametasona en el intraoperatorio, debe darse a dosis altas de más de 0.2 mg/kg ⁽⁷⁵⁾.

Una sola dosis perioperatoria no incrementa las complicaciones, como son infección de la herida o retraso de cicatrización, esto en pacientes sin factores de riesgo de sepsis postoperatoria. No se ha logrado demostrar que reduce la estancia hospitalaria ⁽⁷⁵⁾.

En 2012, Waldran y colaboradores realizaron un metaanálisis sobre el impacto del uso de dexametasona en la analgesia postoperatoria, fueron 45 estudios para un total de 5796 pacientes, en el cual se concluyó que una dosis baja (menos 0.1 mg/kg) – moderada (0.1-0.2 mg/kg) reduce el consumo total de opioides en un 13% a las 2 h y un 10% a las 24 h. Pacientes en cirugía laparoscópica no mostraron diferencia, pero en cirugías abdominales abiertas, se encontró una reducción de 3 mg de equivalentes de morfina en 24 h. Disminuye la

intensidad del dolor, la necesidad de analgesia de rescate, la estancia en PACU y un mayor tiempo hasta la necesidad del primer analgésico. Las cirugías donde se ha constatado una disminución del dolor son: mama, colecistectomía laparoscópica, tiroidectomía y amigdalectomía en niños ⁽⁷⁶⁾.

Uno de los principales beneficios del uso de dexametasona en cirugía abdominal es la reducción de náuseas y vómitos postoperatorios. El estudio aleatorio controlado DREAMS (2017), reporta que una dosis de 8 mg logra reducir estos síntomas por 24 h cuando se administra intraoperatoriamente y por más de 72 h cuando se da en el preoperatorio. Reduce la necesidad de antieméticos de rescate, disminuye el tiempo de inicio de la alimentación enteral y no aumenta los efectos adversos ⁽⁷⁷⁾.

La dexametasona es utilizada como coadyuvante en la anestesia regional. En el 2017, Cochrane realiza una revisión sobre el efecto de la dexametasona administrada perineural vs. intravenoso en el grado de analgesia postoperatoria, concluyendo que su administración por ambas rutas prolonga de la misma manera la duración del bloqueo sensitivo y son efectivas en reducir la intensidad del dolor postoperatorio por 12 h y el consumo de opioides, sin diferencia entre una vía u otra ⁽⁷⁵⁾.

Entre las complicaciones que se asocian al uso de esteroides está la hiperglicemia, psicosis, úlcera péptica y pobre cicatrización ósea. Existen reportes de niveles altos de glucosa 8 h después de una dosis de 8 mg, el efecto hiperglicemiante puede durar hasta 24 h. La hiperglicemia aguda puede alterar la función de leucocitos y la cicatrización de la herida. Pero se ha visto que con una única dosis de baja a moderada, la diferencia en la concentración de glucosa es de aproximadamente 20.0 mg/dl, por lo que se concluye que en pacientes no diabéticos el riesgo de hiperglicemia es bajo. Debe darse con precaución en pacientes con valores altos de IMC y HbA1C. No hay evidencia que aumente el riesgo de fuga de anastomosis, dificultad para la cicatrización y sangrado ⁽⁷⁷⁾.

4.6 Acetaminofén

Esta fue utilizada por primera vez en 1887, pero hasta 1950 fue ampliamente comercializada en los Estados Unidos, y desde entonces se ha convertido en uno de los antipiréticos y analgésicos más seguros y utilizados ⁽⁷⁸⁾.

Es derivado del p-aminofenol, no ha mostrado afectar la función plaquetaria, aumentar el sangrado quirúrgico o afectar la función renal, lo cual lo hace apropiado para utilizar en cualquier momento del perioperatorio. Tiene cualidades de “ahorrador” de opioides por lo que es parte de la analgesia multimodal ⁽⁷⁸⁾.

El mecanismo de acción no está definido completamente, pero se cree que su acción analgésica se asocia con inhibición central de ciclooxigenasa particularmente tipo 3, y como isoenzima de la tipo I. Tiene una actividad antiinflamatoria periférica débil, lo que explica sus pocos efectos a nivel gastrointestinal y coagulación. Su inhibición predominantemente central está implicada en la modulación del sistema endógeno de cannabinoides ⁽⁷⁸⁾.

Se encuentra en distintas presentaciones: oral, rectal y por vía intravenosa, la cual es la ruta preferida en el postoperatorio en situaciones donde el paciente es incapaz de tomar medicamentos por boca (inconsciencia, náusea, odinofagia, disfagia). La acetaminofén intravenosa tiene un inicio rápido de acción, aproximadamente 5 minutos, comparado por vía oral que es de 30-45 minutos. Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica ⁽⁷⁸⁾.

El hígado es capaz de metabolizarlo, mediante glucoronización el 85%, sulfatación y oxidación, esta última produce N- acetil- p- benzoquinonaimina, un intermediario altamente reactivo principalmente por citocromos P450. Este al conjugarse, se excreta por orina como metabolitos de tiol, su acumulación puede causar hepatotoxicidad. La vía intravenosa expone menos a dosis máximas al hígado que la vía oral ya que esta no realiza un metabolismo de primer paso sino que se distribuye por circulación sistémica y luego, es entregada al hígado por la arteria hepática. La vida media de eliminación es aproximadamente de 2-4 h ⁽⁷⁸⁾.

La dosis estándar es de 1 gramo cada 4-6 h o 15 mg/kg hasta un máximo de 4 g diarios, si se administra IV debe infundirse por 15 minutos ⁽⁷⁸⁾.

La evidencia primaria de la eficacia de la acetaminofén, especialmente por vía intravenosa en el tratamiento del dolor de moderado a severo se hizo en cirugía ortopédica, especialmente en reemplazos totales de cadera y rodilla. Posteriormente, se estudió en cirugía abdominal laparoscópica, donde se demostró reducir dolor significativamente. El 40-50% no necesitó terapia de rescate en las primeras 24 h y disminuyó el consumo de opioides ⁽⁷⁸⁾.

De Oliveira y colaboradores realizaron un estudio donde valoraban el efecto de una única dosis de acetaminofén administrada ya sea previo a cirugía o al final. Logró disminuir el dolor en un 50% hasta por 4 h, tanto en reposo como en movimiento, redujo el consumo de opioides en aproximadamente 10 mg equivalentes de morfina y al mismo tiempo, logró comprobar una reducción en náuseas y vómitos similar al obtenido con dexametasona, pero debe darse antes de que inicie el dolor ya que una vez instaurado, su administración no hace diferencia. Se postula que el mecanismo es por disminución del dolor y porque aumenta los niveles de anandamida, el cual es un agonista de los cannabinoides. Los pacientes reportan mejores niveles de satisfacción con el uso de acetaminofén ⁽⁷⁹⁾.

Al comparar la acetaminofén oral vs. intravenosa, esta última tiene la ventaja que su inicio de acción es más rápido y su farmacocinética es más predecible, pero se ha visto que en costos, el utilizar la presentación intravenosa es 500 veces más costoso que la forma oral. Varios estudios han demostrado que la eficacia para disminuir el dolor postoperatorio y el consumo de opioides de la acetaminofén es independiente de la vía por la que se administra. Por lo que se concluye que en pacientes que tengan un tracto gastrointestinal funcional y están en capacidad de tolerar la vía oral, no es una indicación utilizar la vía intravenosa sobre la formulación oral ⁽⁷⁹⁾.

Cochrane en 2016, compara la combinación de acetaminofén con ibuprofeno (acetaminofén 500 gr + ibuprofeno 200 mg / acetaminofén 1 g +

400 mg de ibuprofeno) con la administración de cada uno por aparte (acetaminofén 1 g/ ibuprofeno 400 mg) contra placebo, y se concluye que juntos proveen una mejor analgesia (disminución del 50%) que por aparte, con baja posibilidad de agregar otro analgésico durante 8 h y pocos efectos adversos ⁽⁷⁹⁾.

Las reacciones adversas son menos de 1:10000 y generalmente, son leves y transitorias, entre estos: hipotensión, reacción de hipersensibilidad, elevación de transaminasas y trombocitopenia. La toxicidad hepática se presenta en 1:500000. Por lo que el uso de acetaminofén es bastante seguro ⁽⁷⁸⁾.

4.7 Antinflamatorios No Esteroideos (AINEs)

Son fármacos que se han utilizado a lo largo tiempo con el objetivo de bloquear la transmisión del dolor y la inflamación, como tratamiento de dolores agudos y crónicos. Es un grupo diverso con efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios. Estos pueden mantener la inhibición de las prostaglandinas en un nivel constante durante una cirugía prolongada y en el postoperatorio. No poseen riesgo de generar adicción, lo que los hace una alternativa atractiva. Por lo que la ASA los recomienda a menos que cumplan con alguna contraindicación. Los pacientes deben mantener un régimen horario de AINES y acetaminofén para un adecuado manejo analgésico multimodal ⁽⁷⁹⁾.

El ácido acetilsalicílico fue el primer AINE introducido en el mercado en 1899, bajo el nombre de aspirina, le siguieron indometacina e ibuprofeno en 1964 y 1969, respectivamente. La gran mayoría son compuestos ácidos con una biodisponibilidad relativamente alta. Se une altamente a proteínas plasmáticas, son metabolizados en el hígado por medio de Glucoronización y transformación por el sistema de citocromos P450. Sus vidas medias varían por lo que se dividen en acción corta menos de 6 h y acción larga más de 6 horas ^(80, 81).

Se clasifican en distintas maneras, ya sea basado en su estructura química (ver Tabla 6) o basado en su selectividad al inhibir la ciclooxigenasa (ver Tabla 7), por lo que existen inhibidores no selectivos e inhibidores selectivos de COX2.

Muchos AINES tienen una estructura quiral, solo el naproxeno está disponible como enantiómero activo ^(80, 81).

Tabla 6. Clasificación química de AINES

Grupo	Ejemplo
Salicilatos	Aspirina, sulfazalina
Derivados de ácido acético	Indometacina, Sulindaco, ketorolaco, diclofenaco
Derivados del ácido Antranílico	Meclofenamato
Derivados Pirazólicos	Metamizol
Derivados del ácido Propiónico	Ibuprofeno, Naproxeno, Ketoprofeno
Derivado del ácido Enólico - Oxicames	Piroxicam, Meloxicam, Nabumetona
Diariheterociclos (COXIBs)	Celecoxib, Eterecoxib, Parecoxib

Fuente: Tomado y adaptado de Harirforoosh, S., Asghar, W., Jamali, F. 2013. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *Journal of pharmacy and pharmaceutical Sciences*. Vol. 16. Págs. 821-847.

Tabla 7. Clasificación según selectividad de inhibición

Grupo 1	Poco selectivo, inhibe ambas COX1-COX2	Ibuprofeno, Diclofenaco, Aspirina, Naproxeno, Piroxicam, indometacina, ketorolaco
Grupo 2	Inhibe ambas, preferencia por COX2	Celecoxib, Meloxicam, Etodolaco, diclofenaco, Sulindaco
Grupo 3	Inhibe fuertemente COX 2, débilmente COX1	Rofecoxib
Grupo 4	Inhibe débilmente ambas COX1-COX2	Nabumetona, Salicilato de sodio

Fuente: Tomado y adaptado de Bacchi, S. Sponta, A., Coppolino, M. 2012. Clinical pharmacology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A review. *Anti-inflammatory & anti-allergy in medicinal chemistry*. Vol. 11.

La enzima ciclooxigenasa tiene tres isoformas, la COX1 es expresada en la mayoría de los tejidos y los prostanoïdes que producen generalmente median como una “ama de llaves”, con funciones de citoprotección de mucosa gástrica, regulación del flujo renal, agregación plaquetaria, diferenciación celular y angiogénesis, es la única forma expresada en las plaquetas. COX2 es un enzima altamente inducible, se expresa en tejidos como el cerebro, la médula espinal y los riñones. Su expresión está restringida en condiciones basales, pero aumenta en sitios de inflamación en respuesta a citoquinas, como: Interferón γ , Factor de Necrosis Tumoral, Interleuquinas, hormonas, factores de crecimiento e hipoxia. Existe una tercera isoforma de reciente descubrimiento, la COX3, es una variante de COX1 pero aún no se sabe exactamente su función en los seres humanos ^(80, 81).

Estas realizan su acción modulando la nocicepción, tanto a nivel central como periférico, en las vías ascendentes actúan bloqueando la enzima ciclooxigenasa (COX) esto inhibe la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas (PGD₂, PGE₂, PGF₂ α , prostaciclina PGI₂ y tromboxano TXA₂), las cuales son activadoras de los receptores nociceptivos por lo que se previene la sensibilización primaria. A nivel central, actúan en el asta dorsal de la médula espinal inhibiendo la producción de prostaglandina E₂ (PGE₂) por medio del bloqueo de la isoenzima COX2 y a nivel cerebral activa regiones medulares y corticales que están involucradas con las vías inhibitorias descendentes, por lo que ayuda a evitar la sensibilización secundaria ^(80, 81).

La evidencia muestra eficacia similar entre no selectivos y selectivos, con la ventaja que los últimos presentan menos efectos adversos, no aumentan el riesgo de sangrado transoperatorio al no actuar sobre las plaquetas, disminuye el riesgo de sangrado y ulceración gastrointestinal, pero aumentan el riesgo de infarto al miocardio y fenómenos tromboembólicos. El parecoxib es un AINE inyectable, con un perfil cardiovascular seguro, 20-40 mg proveen una analgesia efectiva en el 50-60% de los casos ^(80, 81).

Asimismo, tienen efecto protector y a nivel oncológico se estudia su utilización, ya que en muchos tipos de cáncer como colon, mama, próstata y páncreas se expresa ampliamente la isoenzima COX2, por lo que se intenta probar que la inhibición de esta tiene un rol importante en el tratamiento y prevención. En el sistema nervioso central, la neuro inflamación es un mecanismo de respuesta a eventos patogénicos, pero también es clave en la progresión de enfermedades degenerativas como Alzheimer y Parkinson. En estos casos se ha encontrado una sobreexpresión de isoenzimas COX1-COX2, en el sistema nervioso central, por lo que indica que esta enzima está implicada en el proceso inflamatorio y por ende, en la degeneración, por lo que se estudia el uso de AINES como tratamiento para evitar la progresión ^(80, 81).

A pesar de probar eficacia en el manejo analgésico, los efectos adversos aun causan preocupación, los cuales limitan su uso en pacientes de alto riesgo como adultos mayores o paciente con insuficiencia renal. Estos efectos son el resultado de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, en el caso gastrointestinal se deja una mucosa vulnerable a la irritación y formación de úlcera que lleve a sangrado digestivo ^(80, 81).

A nivel renal 1-5% presentan efectos adversos. Al inhibir la síntesis de prostaglandinas hay disminución de regulación del flujo sanguíneo con predominio de vasoconstricción lo que puede lesionar la función renal, y provocar necrosis papilar, nefritis intersticial, hiperkalemia, retención de sodio y fluidos ^(80, 81).

Con respecto a los efectos cardiovasculares, al inhibir la COX2 se disminuye la síntesis de PGI2 que es un vasodilatador y un potente inhibidor de la agregación plaquetaria. Esta isoenzima no tiene efecto sobre los tromboxanos por lo que se genera un desbalance entre la pro - agregación y antiagregación, lo que aumenta el riesgo de eventos cardioembólicos. Al mismo tiempo, las prostaglandinas tienen un papel esencial de evitar el daño oxidativo por lo que al disminuir la homeostasis vascular se ve afectada y es más fácil lesionarse ^(80, 81).

Acerca del riesgo de sangrado transoperatorio debido a la inhibición de COX1, está basado en el efecto bloqueador de las plaquetas y la disminución de

la síntesis de tromboxanos lo que genera una alteración de la agregación plaquetaria, pero a pesar de eso no existe evidencia que muestre que exista realmente un riesgo aumentado (la función plaquetaria se recupera entre 8-24 h posterior a la administración) ^(80;81).

El factor más relacionado con el aumento del riesgo, de presentar alguno de estos eventos, es el uso prolongado de estos medicamentos en el tiempo. No se ha presentado durante el perioperatorio, por lo que se recomienda utilizar la menor dosis efectiva, por el menor tiempo posible ^(80;81).

Para prevenir la aparición de estos efectos adversos se recomienda en pacientes con uno o más factores de riesgo gastrointestinal (edad, antecedente de úlcera péptica, fumado), utilizar únicamente AINES selectivos o no selectivos con un agente antiulceroso como misoprostol, se podrían utilizar inhibidores de protones, pero es preferible valorar el beneficio ya que el uso prolongado de estos medicamentos se ha asociado a efectos secundarios no despreciables (enfermedad renal crónica, demencia, fractura ósea, infarto de miocardio, infecciones, deficiencia de micronutrientes y neoplasias gastrointestinales). En pacientes con historia de sangrado gastrointestinal deben evitarse completamente a menos de que se haya erradicado la *Helicobacter Pylori*. En ese caso, pueden utilizar un tipo selectivo con misoprostol. Con respecto al riesgo cardiovascular, paciente con antecedente de eventos o con factores de riesgo tratados con aspirina, los COXIBs están contraindicados y en el caso de los AINES, está limitado a acetaminofén y naproxeno que debe darse 2 h después de la aspirina para evitar interferencias con el efecto antiplaquetario ^(80, 81).

Existen alternativas analgésicas como el metamizol o dipirona el cual es un inhibidor no específico de COX con efectos espasmolíticos, y muy pocos a nivel cardiovascular, renal o gastrointestinal, pero su uso sigue estando en debate por el riesgo de agranulocitosis. En 2019, Cochrane realizó una revisión del uso de metamizol en el manejo del dolor, donde concluyeron que una sola dosis de 500 mg otorga un buen nivel de analgesia durante 6 horas en el 70% de las personas, comparado con el 30% en el caso de placebo y en muy pocos casos se

necesitará medicación de rescate. En 2018, valoraron el uso de diclofenaco para el manejo del dolor perioperatorio pero no se llegó a una conclusión ya que la calidad de la evidencia era baja, pero esta indicaba un adecuado alivio del dolor. Sin embargo, la evidencia sobre los efectos adversos, la eficacia y seguridad de distintas presentaciones era insuficiente ⁽⁸³⁾.

El uso de AINES en cirugía abdominal ha sido tema de controversia, ya que se ha asociado con un aumento del riesgo de fuga de anastomosis, especialmente en cirugía colorrectal. Los resultados han sido confusos y poco concluyentes. Se ha asociado mayor riesgo con AINES no selectivos que con los selectivos, y entre los no selectivos el riesgo ha sido mayor con diclofenaco que ibuprofeno. Un estudio mostró que el Celecoxib 100 mg cada 12 h tenía una tasa de fugas de 0.9%, lo anterior en pacientes con factores de riesgo para dicho evento, no requirieron laparotomía ni desconexión de anastomosis. Por otra parte, hay quienes consideran que más bien disminuye el riesgo de las fugas ya que actúa disminuyendo la inflamación la cual es perjudicial para las anastomosis, pero aún se necesitan más estudios para poder generar una recomendación ⁽⁸³⁾.

Se afirma que se deben tomar en consideración en todos los procedimientos quirúrgicos, ya que minimizan el uso de opioides y sus efectos adversos, mejora la satisfacción del paciente, disminuye los tiempos en PACU, y disminuye morbilidad en el postoperatorio. Aún no se define si uno es mejor que otro según el procedimiento quirúrgico, pero los inhibidores selectivos son considerados una buena opción, disminuyen la sensibilización central, generan menos efectos adversos y están menos relacionados con las fugas de anastomosis postoperatoria ⁽⁸³⁾.

4.8 Gabapentinoides

Los gabapentinoides se han utilizado para tratar el dolor neuropático y como adyuvante en el tratamiento anticonvulsivo. De estos, el primero en ser aprobado para su uso fue la gabapentina en 1993, específicamente para la

neuralgia post herpética y en 2004, fue la pregabalina para la neuropatía diabética y la neuralgia post herpética. En los últimos años, ha formado parte de las herramientas farmacológicas de distintos protocolos ERAS por su efecto modulador del dolor agudo postoperatorio. Actualmente, se estudia que tan beneficioso es su uso indiscriminado por sus efectos adversos ⁽⁸³⁾.

Su preciso mecanismo de acción no está bien establecido, fueron diseñados como análogos del ácido γ aminobutírico, pero no tiene efecto sobre los receptores GABA. Se asume que se debe a un efecto directo de la inhibición de canales de calcio voltaje dependiente, específicamente por su unión con la subunidad $\alpha 2\delta$ -1, lo que reduce el influjo presináptico de calcio y subsecuentemente la liberación de neurotransmisores como el glutamato, suprime la transmisión excitatoria sináptica en la sustancia gelatinosa. Se han descrito otros sitios de acción como canales de sodio o receptores de NMDA, pero la evidencia es limitada. Algunos de sus efectos analgésicos son mediados por modulación de vías descendentes, la inhibición de la facilitación serotoninérgica que está asociada con el desarrollo del dolor estimula la inhibición descendente mediada por norepinefrina, al inducir la liberación de glutamato en el locus cerúleo. Al mismo tiempo que inhibe los mediadores inflamatorios e influye en el componente afectivo del dolor al suprimir la corteza prefrontal medial, la cual tiene extensas conexiones con el sistema límbico ⁽⁸⁴⁾.

Los gabapentinoides son moléculas lipofílicas. La pregabalina es rápidamente absorbida con un pico en la concentración plasmática de una hora, opuesto a las 3 horas de la gabapentina. La absorción de la pregabalina no es saturable, posee una farmacocinética lineal por lo que tiene una mejor biodisponibilidad mayor de 90% y no depende de la dosis. La concentración máxima en el líquido cefalorraquídeo se logra en unas 8 horas. No se unen a proteínas plasmáticas, no son metabolizados por el hígado y se excretan por riñón sin cambios, con una vida media de eliminación de 6 horas, por lo que se debe evitar el uso de gabapentinoides en pacientes con lesión renal por el riesgo de acumulación y toxicidad ⁽⁸⁴⁾.

La dosis de gabapentina empieza con 300 mg. Se puede ir titulando según la clínica hasta un máximo diario de 1200 mg. La suspensión después de un uso crónico debe de realizarse paulatinamente mínimo durante una semana. Su biodisponibilidad no es proporcional a la dosis, esta disminuye conforme aumenta la dosis. En el caso de pregabalina se inicia con 150 mg/día hasta un máximo de 600 mg/día ⁽⁸⁴⁾.

Distintos estudios han reportado que este tipo de medicamentos tienen efecto “ahorrador” de opioides, disminuyendo los efectos adversos relacionados a opioides en un 27% y reduciendo la intensidad del dolor, con el inconveniente que generan sedación y aún no se ha establecido el efecto que esto produce en el tiempo de recuperación y estancia hospitalaria ⁽⁸³⁾.

Como premedicación, una única dosis ha mostrado reducción de dolor de hombros posterior a colecistectomía laparoscópica, disminución de náuseas y vómitos, y mejor calidad de sueño durante la primera noche postoperatoria ⁽⁸³⁾.

También se sugería que su uso perioperatorio reducía la incidencia de dolor crónico postoperatorio, pero es información conflictiva, debido a que las muestras son pequeñas y estudios de pobre calidad. En 2017, un metaanálisis con 2485 personas no encontró diferencia en la incidencia de dolor crónico a dos meses entre pregabalina y placebo. En el caso de gabapentina, se ha encontrado que podría disminuir el dolor relacionado a mastectomía, cirugía ginecológica y toracotomía pero la información y los estudios siguen siendo limitados, por otra parte se ha encontrado una potencial indicación en utilizarla para ayudar a pacientes con uso crónico de opioides, a cesar su consumo y prevenir el consumo crónico de estos medicamentos ⁽⁸³⁾.

La Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) incorpora en sus guías recomendaciones sobre el manejo del dolor agudo, el uso de gabapentinoídes en un esquema multimodal asociado a acetaminofén y algún tipo de AINE, pero existe poca evidencia que muestre el beneficio. Incluso, la FDA no aprueba el uso de gabapentinoídes para el manejo del dolor perioperatorio. Por otra parte, un estudio prospectivo realizado sobre la efectividad de ese esquema multimodal en

cirugía abdominal no mostró disminución en el consumo de opioides de rescate ni en la satisfacción del paciente en relación con la intensidad del dolor pero sí mayor tiempo de estancia en recuperación ⁽⁸³⁾.

El efecto analgésico de estos medicamentos es modesto. En el 2017, una revisión sistemática de 797 estudios aleatorios con 7201 pacientes mostró un leve beneficio de uso de pregabilina en el dolor postoperatorio, una reducción de 5.8 mg de morfina en 24 h, y cuando se agregaba a un esquema multimodal lograba una reducción de 3.7 mg, y no existió una diferencia significativa en la intensidad del dolor en movimiento 6-24 h en el postoperatorio ⁽⁸³⁾.

Por lo que en el contexto de analgesia multimodal, el efecto “ahorrador” de opioides de los gabapentinoides es muy bajo, mientras que el riesgo de eventos adversos severos aumenta ⁽⁸³⁾.

Comúnmente causan sedación, confusión, mareo, ataxia, disturbios visuales y alteración de la cognición. Cuando se combinan con opioides estos efectos se potencian. Un ejemplo de esto es la depresión respiratoria, por sí solos los gabapentinoides no la generan, pero si se combinan con opioides o agentes anestésicos, el riesgo de presentarlo aumenta. En el caso de los efectos neurológicos, su uso no previene el *delirium* postoperatorio, incluso podría empeorar las funciones neurocognitivas. Afecta transitoriamente las funciones ejecutivas como la inhibición y la memoria del trabajo en personas con demencia leve y adultos mayores, al mismo tiempo que disminuye el control motor lo que lleva a un aumento del riesgo de caídas. La pregabalina por su parte se ha asociado a depresión e ideación suicida ⁽⁸³⁾.

La prevalencia de abuso de gabapentinoides es de 1.6% en la población general, pero varía entre 3-68% en abusadores de opioide. La pregabalina parece tener más potencial adictivo que gabapentina, y genera un pico eufórico mayor. La suspensión abrupta de estos medicamentos genera síntomas de abstinencia similares al provocado por el alcohol o las benzodiazepinas ⁽⁸³⁾.

La dosis ideal no está bien establecida, un estudio en el 2018, reporta que dosis altas de gabapentina (>900 mg/día) redujo el consumo de morfina, la

intensidad del dolor y la incidencia de náuseas y vómitos en comparación a dosis bajas (<900 mg/kg) ⁽⁸³⁾.

En resumen, no existe evidencia que apoye el uso rutinario de gabapentinoides como parte de un régimen de analgesia multimodal y debería de limitarse a cirugías seleccionadas con alta posibilidad de dolor postoperatorio severo o que asocien lesión nerviosa ⁽⁸³⁾.

4.9 Esmolol

Los bloqueadores betaadrenérgicos, son importantes para reducir morbilidad y mortalidad en pacientes hipertensos y con falla cardiaca. El esmolol ha sido utilizado ampliamente por su efecto cronotrópico y antihipertensivo, pero últimamente existe un interés en su uso perioperatorio como modulador nociceptivo. No tiene un efecto analgésico directo o propiedades anestésicas, pero existen estudios que sugieren un efecto anti-nociceptivo y “ahorrador” de opioides ⁽⁸⁵⁾.

Esmolol es un bloqueador betaadrenérgico cardio-selectivo de acción ultracorta, con un inicio de acción rápido (2-3 minutos), y una duración de acción de 9 minutos, su corta vida media se debe a su rápido metabolismo por hidrólisis a cargo de esterases eritrocitarias ⁽⁸⁵⁾.

El mecanismo específico por el cual el esmolol potencia la anti nocicepción es controversial. Existen distintas hipótesis: uno, el bloqueo de receptores beta en bulbo raquídeo y dos, por la reducción del flujo de impulsos aferentes en el sistema nervioso central. Por lo que un agente ultracorto puede modular la respuesta al estrés, así como la liberación de norepinefrina, neuropéptido y de la neuronas simpáticas postganglionares. Al igual, está implicado en la regulación hipocampal en la percepción del dolor, por lo que el bloqueo de los receptores origina una atenuación del estímulo nocivo ⁽⁸⁵⁾.

Este genera modulación del dolor similar a los agonista alfa 2. Los betabloqueadores regulan canales de calcio voltaje dependiente que estimulan

proteínas G, que controlan la liberación de neurotransmisores dando como resultado una analgesia central ⁽⁸⁵⁾.

El efecto “ahorrador” de opioides, está relacionado con cambios en la farmacocinética de opioides de acción corta, debido a una disminución del metabolismo ocasionado por la reducción del gasto cardiaco y el flujo hepático ⁽⁸⁵⁾.

También, ha mostrado atenuar el aumento de interleuquina y proteína C reactiva de manera dosis dependiente. El mecanismo exacto por el que lo hace no está dilucidado, pero se piensa que los niveles de estas citoquinas están modulados por recetores betaadrenérgicos ⁽⁸⁵⁾.

Este efecto antinociceptivo también se ha visto con atenolol y propranolol, pero esmolol tiene un efecto independiente del comportamiento nociceptivo y está relacionado directamente con el estímulo lesivo, al mismo tiempo que modula la respuesta inmune, regulando la respuesta inflamatoria dosis dependiente ⁽⁸⁵⁾.

Hay estudios que indican que la infusión de esmolol disminuye la incidencia de náusea y vómitos en un 61%. Se propone que se debe a la reducción del uso de opioides y un efecto directo antiemético no claro. Tiene otros beneficios como lo es atenuar el dolor durante la inyección de propofol administrando 10 mg de esmolol 60 segundos antes. Disminuye la respuesta somática y hemodinámica a la laringoscopia e intubación, y premedicando con una dosis alta de 1 mg/kg reduce el requerimiento de propofol en un 25% ⁽⁸⁵⁾.

La principal preocupación es la posible hipotensión y bradicardia que se puede producir posterior a su administración, al igual que el efecto aditivo que puede tener al utilizarse con otros sedantes y analgésicos, pero su rápido inicio y final de acción genera seguridad, comparado con otros betabloqueadores ⁽⁸⁵⁾.

La dosis de infusión de esmolol es de 5-10 mcg/kg/min y en resumen, ha demostrado un efecto ahorrador de opioides disminuyendo los requerimientos intraoperatorios en 5 mg de equivalentes de morfina y el consumo postoperatorio en 69%, sin grandes cambios en la escala de dolor postoperatorio y reducción de tiempo de estancia hospitalaria en cirugía ambulatoria entre 45- 60 minutos ⁽⁸⁵⁾.

Existe otro grupo de investigadores que aún no tiene claro los beneficios del esmolol en la anti-nocicepción, más que su mecanismo de acción no está completamente establecido, por lo que argumentan que se administran menos opioides debido a la disminución de la frecuencia cardiaca y la presión arterial, lo que puede evitar que el anestesiólogo reconozca una inadecuada anti-nocicepción. Lo anterior explicaría por qué la infusión no genera cambios en la intensidad del dolor postoperatorio, aunado al riesgo que el inicio del uso de betabloqueadores un día antes o el mismo día de una cirugía no cardiaca logra disminuir el riesgo de eventos miocárdicos, aumenta el riesgo de eventos cerebro vasculares y muerte. Por lo que se necesitan más estudios para realmente establecer el beneficio y valorar si se pudiesen utilizar otros agentes como la dexmedetomidina, la cual genera una estabilidad hemodinámica similar y ha probado ser tanto sedante como un analgésico “ahorrador” de opioides ⁽⁸⁶⁾.

Capítulo 5. Estrategias Loco - Regionales/ Neuroaxiales para una analgesia libre de opioides en cirugía abdominal mayor

5.1 Analgesia epidural

Durante años, el uso de analgesia epidural ha fluctuado entre períodos de mucha popularidad y otros donde se cuestiona su uso por la preocupación de las posibles severas complicaciones asociadas a esta técnica. Pero sigue siendo la piedra angular analgésica en cirugía abdominal mayor, toracotomía y analgesia para la labor de parto ⁽⁸⁷⁾.

Entre los beneficios de la analgesia epidural se encuentra el hecho de que acelera la recuperación y disminuye las complicaciones postoperatorias, tiene una efectividad entre 82-91% con una tasa de fallo del 30% en el perioperatorio ⁽⁸⁷⁾.

Tiene dos principales indicaciones: uno, el alivio del dolor postoperatorio, donde ha mostrado ser superior a la administración de opioides parenterales, y dos, mejorar los resultados, eso quiere decir disminuir morbimortalidad. La

analgesia epidural genera un mayor alivio del dolor, reduce el tiempo de ventilación mecánica, complicaciones cardíacas, lesión miocárdica, complicaciones gástricas y renales ⁽⁸⁷⁾.

El principal mecanismo por el que logra esta mejoría, se piensa que es debido a la modificación de la respuesta al estrés quirúrgico. Lo reduce en cirugías abdominales bajas y en intervenciones de miembros inferiores; sin embargo, a nivel abdominal y torácico no puede ser bloqueado completamente ya que un bloqueo simpático no bloquea la respuesta de los agentes inflamatorios liberados al torrente sanguíneo por el trauma local, por lo que se recomienda que el catéter se coloque previo a la incisión para lograr una modificación de la respuesta y no post incisional ya que solo lograría atenuarla ⁽⁸⁷⁾.

Para lograr un beneficio real debe mantenerse más de 24 h, pero menos de 72 h, ya que a partir de ese momento aumenta el riesgo de absceso. El riesgo de salida accidental del catéter epidural es de un 6-13% ^(87, 88).

Se recomienda en cirugías abiertas, especialmente a nivel abdominal alto, no en procedimientos laparoscópicos. El catéter epidural es un componente esencial de los procedimientos colorrectales *fast-track* con anestésico local, por que reduce el íleo postoperatorio. Esto se logra porque al no utilizar opioides, disminuye el efecto de hipomotilidad gastrointestinal, y además, debido al bloqueo neuronal segmentario de dermatomas torácicos, inhibe la aferencia nociceptiva y la eferencia simpática mientras deja al sistema parasimpático intacto, lo que facilita la motilidad y no aumenta el riesgo de fugas, mejora el inicio de la vía oral y la deambulaci3n ^(87, 88).

A nivel pulmonar el catéter epidural torácico disminuye la incidencia de atelectasias, infecci3n pulmonar, hipoxia y complicaciones pulmonares, mejora la funci3n diafragmática posterior a cirugía abdominal torácica y abdominal. Esto lo realiza reduciendo el efecto inhibitorio de la lesi3n quirúrgica en la actividad de la neurona motora frénica ^(87, 88).

Logra reducir el catabolismo postoperatorio, atenúa la excreci3n de nitr3geno, oxidaci3n de aminoácidos, disminuye la sntesis de proteínas

musculares, mientras minimiza el catabolismo proteico de todo el organismo en cirugías colorrectales, se ahorra masa muscular ⁽⁸⁸⁾.

Como la analgesia epidural logra atenuar la actividad del sistema nervioso sistémico, esto genera mejores resultados en pacientes con alto riesgo de morbilidad cardiaca (teóricamente protege de isquemia miocárdica perioperatoria e infarto). Pero este efecto realmente es mínimo y para tener un impacto, el catéter debería colocarse a nivel de T1-T2. Puede brindar una extubación temprana, mejorar la función pulmonar y disminuir arritmias (taquicardia supraventricular y fibrilación atrial) ^(87, 88).

No ha mostrado tener impacto en mortalidad excepto en fractura de costillas, ni disminuir la incidencia de dolor crónico postoperatorio; pero logra aumentar la satisfacción del paciente, recuperar la capacidad funcional, disminuir los efectos adversos asociados a opioides, reducir los días de estancia hospitalaria, lo que lleva a una disminución de costos y una mejoría en calidad de vida ^(87, 88).

Cochrane, en 2016, realizó una revisión de los beneficios de analgesia epidural con anestésico local *versus* la combinación de anestésico local más opioide, concluyendo que la analgesia epidural solo con anestésico local logra acelerar el retorno del tránsito intestinal y disminuye el dolor. No encontraron diferencia en la incidencia de náuseas, vómitos y fuga de anastomosis entre ambos. Al mismo tiempo, este tipo de analgesia en cirugía abierta reduce la estancia hospitalaria. En 2018, cuando la compararon con IVPCA (Intravenous Patient Controlled Analgesia) la reducción del dolor en reposo era modesta, y la calidad de la evidencia en reducción del dolor en movimiento era baja para realizar una recomendación ^(87, 88).

Con respecto al método de administración, cuando se compara bolo con infusión, usualmente se utiliza en infusión para mantener el nivel analgésico y minimizar los efectos cardiovasculares. El bolo intermitente de anestésico local minimiza la regresión del bloqueo, provoca menos bloqueo motor y mejora la

analgesia comparada con la infusión en pacientes sometidos a cirugía abdominal baja. No hubo diferencia en el dolor al toser entre los dos esquemas ^(87, 88).

En 2011, se realizó un estudio prospectivo aleatorio que comparaba el uso de analgesia epidural torácica vs. la administración de lidocaína en infusión intravenosa, en 60 pacientes sometidos a cirugía colorrectal. Se concluyó que la reducción del dolor es similar excepto en cirugías de recto donde el efecto analgésico del epidural era ligeramente más significativo. En cuanto al efecto “ahorrador de opioides”, era mayor en el grupo de lidocaína a las 24 h (25.5 mg de morfina) con respecto al epidural en el mismo periodo de tiempo (8 mg de morfina). Ambos logran reducir de la misma manera, la estancia hospitalaria, las complicaciones y generan un impacto igual en la restauración de la función intestinal ⁽⁸⁹⁾.

Además de los anestésicos locales, se pueden utilizar adyuvantes para mejorar la eficacia de la analgesia epidural, entre ellos, la ketamina que se utilizan 400 mcg/cc; sin embargo, aún falta información acerca de su neurotoxicidad. También se administra clonidina 18-20 mcg/h, pero aumenta la incidencia de hipotensión y la adrenalina que se asocia a mínima regresión del bloqueo sensitivo y una marcada mejoría en la intensidad del dolor al toser ^(87, 88).

Las contraindicaciones absolutas para la analgesia epidural son la negativa del paciente, infección ya sea en el sitio de punción o a nivel sistémico (septicemia). Existen contraindicaciones relativas como es el caso de pacientes con neumonía, en los cuales mientras estén recibiendo antibioticoterapia, el uso de catéter epidural no está contraindicado por el beneficio que brinda en la mecánica ventilatoria. Los inmunosupresos (diabetes mellitus, uso de esteroides o inmunosupresores, malignidad, VIH, alcoholismo, cirrosis) cuentan con un riesgo mayor de desarrollar un absceso por lo que se debe valorar riesgo/beneficio al igual como en aquellos con coagulopatías por el riesgo de hematoma ⁽⁸⁸⁾.

Se debe prestar especial atención en pacientes anticoagulados. El uso de heparina, warfarina y trombolíticos son contraindicaciones absolutas. En el caso de la heparina de bajo peso molecular (HBPM), si recibe dosis profilácticas para

trombosis venosa profunda se puede colocar el catéter después de 12 h de la última dosis, mismo periodo que debe esperarse para su retiro y se debe reiniciar la HBPM 2 h después. Si utilizan antiagregantes como clopidogrel, debe suspenderse 7 días antes del procedimiento ⁽⁸⁸⁾.

Entre sus posibles complicaciones mayores se encuentran infección, hematoma o trauma nervioso directo. La incidencia general es relativamente baja entre 1:1000-6000. El hematoma se presenta en 1:150000 y puede resultar en paraplejia, el absceso se presenta en 1:14000. Otras complicaciones como déficit neurológico permanente se manifiestan 1:2000-20000, este secundario a la compresión medular. La cefalea postpunción 0.1% por punción dural inadvertida, la cual es más frecuente con técnica de pérdida de resistencia que gota péndula, además, existe el riesgo de neumoencéfalo. Toxicidad por anestésicos locales 0.08% y migración de catéter intravascular en 0.15-0.18%. El tratamiento está basado según la causa, severidad de los síntomas, comorbilidades y medicación de cada individuo. Los déficits neurológicos leves sin presencia de hematoma o absceso resuelven espontáneamente en un plazo de 3 meses, mientras que el absceso o el hematoma se resuelven quirúrgicamente con mejoría clínica 12 h después ^(87, 88).

Esta técnica analgésica está asociada a hipotensión, en un 0.7-3% de los casos, por un sistema parasimpático sin oposición asociado a bradicardia cuando el bloqueo asciende hasta T1-T4, estos efectos son más marcados en pacientes hipovolémicos. Ese mismo predominio del sistema parasimpático es el responsable de eventos de broncoconstricción en analgesias epidurales. La intensidad de estos efectos depende de la dosis y concentración del anestésico local, por lo que se recomienda que sean bajas para minimizar las complicaciones ^(87, 88).

Un bloqueo motor excesivo puede existir cuando se mantiene la analgesia con infusión a dosis bajas de anestésicos locales. Es poco común, ocurre aproximadamente en el 3% de los casos y esto genera aumento de presión en el área de los talones y el riesgo de trombosis venosa profunda. Una vez que se

suspende la infusión, se recupera la función motora en aproximadamente dos horas; si no ocurriera se deben considerar otros diagnósticos como hematoma o absceso ^(87;88).

A pesar de que ciertos procedimientos mayores como cirugía hepato-pancreato-biliar, resección abierta hepática y toracotomía, siempre se ha tenido una preferencia por la técnica epidural. Actualmente, existen estudios que han demostrado que alternativas como la infiltración continua de herida o bloqueo paravertebral no son inferiores dentro de un protocolo ERAS, a un catéter epidural en términos de control del dolor, disminución de efectos adversos y satisfacción del paciente, pero se necesitan más estudios, con mayor evidencia para realizar una recomendación definitiva ^(87, 88).

Actualmente se plantean distintas razones para evitar el uso de analgesia epidural que deben valorarse, entre ellas la poca evidencia que existe sobre su impacto en la disminución de la mortalidad, al igual que en morbilidad en sujetos de bajo-mediano riesgo. Asimismo, como el advenimiento de nuevas técnicas y alternativas, tanto analgésicas como quirúrgicas menos invasivas, nuevos programas tipo *fast-track* con movilización temprana y rehabilitación postoperatoria, el uso generalizado de anticoagulación profiláctica, la falta de evidencia de ser una técnica costo-efectiva y la preocupación de someter al paciente al riesgo de complicaciones neurológicas severas ^(87, 88).

En resumen, la analgesia epidural provee un adecuado nivel analgésico en procedimientos quirúrgicos mayores con efectos sinérgicos importantes, debe usarse con sensibilidad y cuidado, valorando el riesgo-beneficio en cada paciente ^(87, 88).

5.2 Bloqueo paravertebral

El bloqueo paravertebral produce bloqueo nervioso ipsilateral, segmentario, somático y simpático en dermatomas contiguos. La técnica fue descrita en 1905, por Selheim, con el objetivo de proveer analgesia en cirugía abdominal y fue

reintroducido a la práctica clínica en 1978, por Eason y Wyatt. Desde ese momento, se ha vuelto popular en el tratamiento del dolor agudo en tórax, abdomen y pelvis, puede ser usado bilateralmente, inyección única o infusión continua vía catéter ⁽⁹⁰⁾.

El espacio paravertebral (ver Figura 13) es un espacio potencial que se convierte en una cavidad temporal con el anestésico local, en forma de cuña. Está situado directamente adyacente a la columna bilateralmente, sus límites son: medial el cuerpo vertebral, los discos y forámenes intervertebrales, que son los que conectan con el espacio y es el sitio por donde difunde el anestésico hacia el espacio epidural. Lateralmente, continua como espacio intercostal, la transición se realiza a nivel de la unión costotransversa. Superior e inferiormente, se encuentran las costillas y los procesos transversos correspondientes. Posteriormente, limita con los procesos transversos, costillas y la parte superior del ligamento costotransverso. Anteriormente, de T2- T10/T11, limita con la pleura parietal y con el diafragma a nivel de T10/T11-T12. Cranealmente, el espacio paravertebral torácico alto está próximo al tejido adiposo del plexo braquial, nervio frénico, troncos simpáticos cervicales, por lo que se debe tener cuidado por la diseminación a estos sitios del anestésico local. El espacio está lleno de tejido adiposo, nervios intercostales (rama anterior y posterior), ramas comunicantes, nervio sinu-vertebral (suple parte del disco intervertebral), arteria, vena y cadena simpática ⁽⁹⁰⁾.

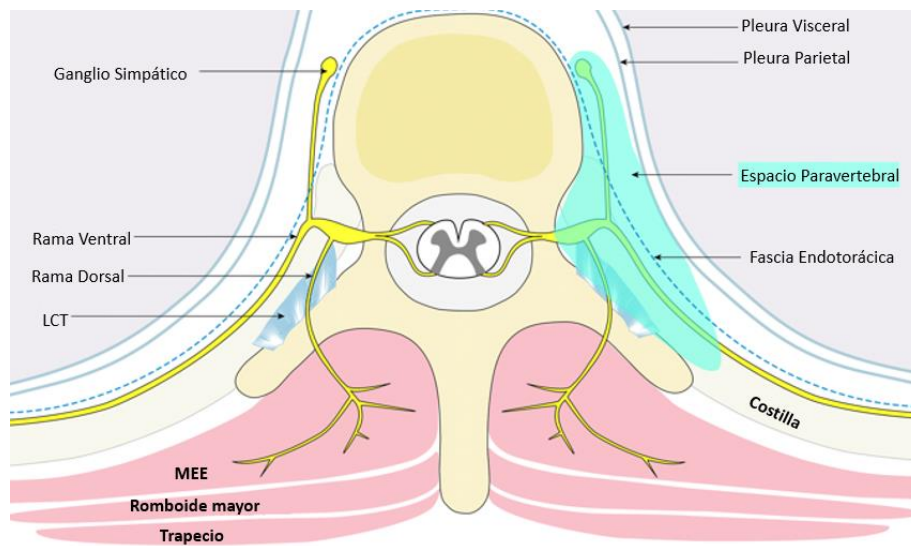


Figura 13. Espacio Paravertebral.

Datos: LCT: Ligamento costotransverso, MES: Musculo erector de la espina.

Fuente: Tomado y adaptado Pawa, A., Wojcikiewicz., Barron, A., El-Boghdadly.2019. Paravertebral blocks: Anatomical, Practical, and Future Concepts. Current Anesthesiology Reports. Vol. 9. Págs 263-270.

Su abordaje por ultrasonido se puede realizar tanto transversal como longitudinal, así como fuera o en plano. Las principales marcas son: la costilla, el proceso transverso, el proceso articular inferior y la pleura. El abordaje lateral se realiza con la punta rozando el proceso transverso o en medio de las costillas y el abordaje medial a nivel de la unión costotransversa. Existen otras técnicas para abordar el espacio paravertebral como es la pérdida de resistencia, el avance de 1 -1.5 cm sobre o bajo el proceso transverso, estimulación nerviosa, monitoreo de presión, visión directa con rayos X (dolor crónico, intervencionismo), visión directa en toracotomía/toracoscopia ⁽⁹⁰⁾.

El mecanismo de acción es por una inyección directa de anestésico local al espacio epidural donde están contenidas la estructuras neurológicas. Los nervios espinales no poseen epineuro y solo una parte de perineuro, por lo que la penetración es sencilla, generando un bloqueo eficiente. Logra inhibir los

potenciales evocados somato-sensitivos, indicando que la respuesta cortical puede ser abolida efectivamente, lo cual hace que sea un bloqueo único. Se pueden realizar con múltiples inyecciones, en promedio seis, en distintos niveles entre 3-4 ml o una sola inyección, usualmente de 15-20 ml, con la cual se logra un bloqueo de 5 dermatomas con un bloqueo simpático de 8 dermatomas. En adultos, la diseminación media es de 2 ml por segmento de lidocaína al 1% y 3 ml por segmento con bupivacaína al 0.5% ⁽⁹¹⁾.

La tasa de éxito ronda el 94%. El bloqueo fallido se define como intensidad del dolor mayor de la que se esperaba, no bloqueo de dermatoma probado, y por la inhabilidad de acceder al espacio paravertebral. Existe mayor tasa de fallo al usar técnicas de marcas anatómicas que al utilizar ultrasonido ⁽⁹¹⁾.

La máxima concentración plasmática con un bolo de 20 cc de bupivacaína al 0.5% es de 1.45 mcg/ml; el pico de acción máximo entre 10-60 minutos con un promedio de 25 minutos. Posterior al pico inicial, hay un aumento progresivo por 48 h hasta 4.92 mcg/cc, sin clínica de toxicidad (el umbral de toxicidad es en teoría 2.5 mcg/cc). Esto se explica por el aumento de alfa-1-glicoproteína ácida en la fase aguda de la respuesta inflamatoria quirúrgica por lo que hay menos anestésico libre ⁽⁹¹⁾.

Existe un número de potenciales o relativas contraindicaciones entre estas las coagulopatías, anticoagulación, tumor en el espacio paravertebral y empiema. La incidencia de complicaciones o de efectos adversos es baja y aceptables. Las principales son altas concentraciones plasmáticas de anestésico local, hipotensión y neumotórax (1:40000). Es seguro a nivel cardiovascular; no existen reportes de aumento de morbilidad debido a bloqueo simpático profundo, y no hay reportes de problemas urinarios ⁽⁹¹⁾.

El bloqueo paravertebral bilateral es de alta calidad. Ha sido utilizado con éxito en cirugías torácicas, abdominales y pélvicas. Es una alternativa a bloqueos neuroaxiales y cubre heridas de línea media. Se obtiene una intensidad baja del dolor en el postoperatorio, un efecto “ahorrador de opioides”, reducción del dolor crónico posterior a cirugía mamaria o torácica y deambulación temprana ⁽⁹¹⁾.

Este inhibe la respuesta al estrés quirúrgico en las cirugías mayores por arriba del ombligo en contraste con el bloqueo epidural que no logra una abolición completa a ese nivel. Por sus resultados favorables se ha planteado como un sustituto del catéter epidural cuando este está contraindicado o es técnicamente imposible ⁽⁹¹⁾.

La pared abdominal esta inervada por los nervios toraco abdominales T6-T12, por lo que se ha planteado que un bloqueo paravertebral a esos niveles sería una buena opción analgésica. Debido a que existe poca evidencia sobre su efectividad en cirugía abdominal, en el 2016, se realizó una revisión sistemática de 20 estudios aleatorios, con un total de 1044 pacientes, en el cual se compara el bloqueo paravertebral con analgesia sistémica sola o alguna estrategia analgésica alternativa (regional). Se concluyó que una sola inyección paravertebral genera analgesia por 12-24 h, reduce la intensidad del dolor, el consumo de opioides y las náuseas/vómitos. Es una alternativa para cirugía abdominal mayor por su analgesia somática - visceral, eficacia y seguridad, pero la evidencia existente es insuficiente para demostrar su utilidad al compararse con técnicas neuro-regionales como analgesia epidural, bloqueo TAP (Transversus Abdominal Plane) y cuadrado lumbar ⁽⁹²⁾.

En esta misma línea, existen técnicas novedosas para acceder al espacio paravertebral llamadas *by proxy* (ver Figura 14), como el bloqueo del erector de la espina que se utiliza en cirugía abdominal, el punto medio del proceso transverso a la pleura, el retrolaminar y el para-espinal intercostal, estos últimos se utilizan en cirugía torácica y de mamas, lo que logran es una diseminación del anestésico local hasta los nervios espinales por el tejido conectivo y hendiduras alrededor del espacio paravertebral, evitando la pleura y estructuras neurovasculares. La evidencia de estas técnicas es limitada ⁽⁹¹⁾.

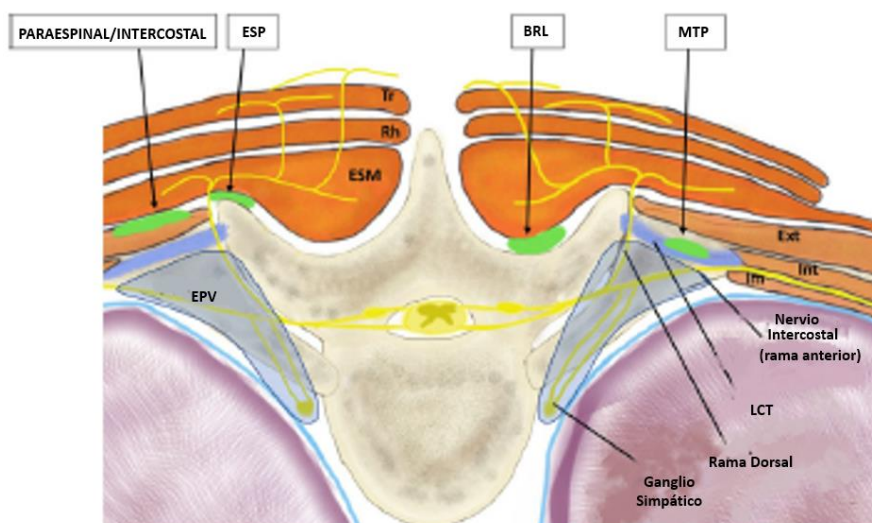


Figura 14. Bloqueos paravertebral "by proxy".

Datos: ESP: erector spinae plane, BRL: Bloqueo retrolaminar, MTP: Midpoint transverse process to pleura, EPV: Espacio paravertebral LCT: Ligamento costotransverso.

Fuente: Tomado y adaptado Costache, I., Pawa, A., Abdallah, F. 2018. Paravertebral by proxy-time to redefine the paravertebral block. Anaesthesia

5.3 Bloqueo ESP

Este bloqueo fue propuesto en el año 2016, por Forero *et ál.*, como un bloqueo interfascial que proveía analgesia a pacientes que sufrían de dolor crónico torácico por medio de una inyección dentro del plano del erector de la espina. El descubrimiento de este bloqueo se hizo de manera casual, pero hoy tiene un amplio rango de indicaciones, no solo en área torácica sino desde el tratamiento del dolor crónico hasta el dolor agudo traumático, de cirugía de tórax a cirugía ortopédica y desde niños hasta adultos mayores ^(93; 94).

Cada nervio espinal torácico se divide en dos ramas, una dorsal y otra ventral, y salen por el foramen intervertebral. La rama dorsal se dirige hacia posterior por medio del foramen costotransverso y asciende por el músculo erector de la espina, donde se divide en una rama lateral y una medial. La rama medial continúa ascendiendo a través del músculo romboides mayor y trapecio hasta

localizarse superficialmente y terminar en una rama cutánea. La rama ventral viaja lateralmente y se convierte en el nervio intercostal en la cara interna de las costillas, y esta termina igual en una rama superficial ^(93, 94).

Los músculos del erector de la espina se pueden visualizar de una forma simplificada (ver Figura 14) y es como dos cilindros elípticos, una a cada lado de la columna vertebral, cada cilindro está rodeado de la fascia toracolumbar que la separa de los otros grupos musculares toracoabdominales. La fascia se extiende cranealmente desde el ligamento nuchal hasta el sacro caudalmente, tiene múltiples perforaciones en su pared anterior y medialmente está unida a estructuras óseas como apófisis espinosas y transversas ^(93, 94).

La técnica descrita de este bloqueo consiste en la inyección de anestésico local guiado por ultrasonido entre el músculo erector de la espina y el proceso transversario. Se describió a nivel de T5, pero actualmente se puede realizar al nivel que se necesite según el caso. Se utiliza un transductor lineal, el cual se coloca de manera longitudinal a 3 cm lateral del proceso espinoso, ya sea con el paciente prono, sentado o decúbito lateral. Se identifican de superficial a profundo a nivel torácico el músculo trapecio, romboides mayor (hasta T6) y erector de la espina. La aguja penetra céfalo-caudalmente o viceversa, hasta ubicar la punta en el plano profundo del erector de la espina que es sobre la apófisis transversaria el cual es sitio de seguridad. Fue descrita como una técnica de una sola inyección, pero actualmente se colocan catéteres, ya sea con infusión continua o bolos intermitentes con buenos resultados. El tiempo máximo reportado que se ha mantenido un catéter es de 17 días ^(93, 94).

Su mecanismo de acción no está completamente definido por lo que continúa en investigación, pero se dice que es mediante el bloqueo tanto de las ramas ventrales como dorsales, por dispersión del anestésico hacia el espacio costotransverso, el cual conecta con el espacio paravertebral y este con los forámenes intervertebrales, por lo que también puede efectuar un bloqueo simpático. Así que brinda analgesia tanto visceral como somática ^(93, 94).

Con una sola inyección de 20 ml se ha visto que se logra una dispersión cefalocaudal de 4.6 espacios en promedio, con máximo de 7 y un mínimo de 3. Sobre cuantos mililitros se necesitan de anestésico para lograr el bloqueo sensitivo de un dermatoma se ha reportado que es 3.4 ml en promedio, pero aún se necesitan estudios para definirlo. Existen situaciones que pueden contribuir a una mayor distribución metamérica o un aumento del pasaje del anestésico hacia el espacio paravertebral como el tono muscular, la elasticidad de los tejidos, el efecto de la presión positiva de las vísceras abdominales o subatmosféricas del tórax ^(93, 94).

El máximo volumen inyectado unilateralmente es de 35 ml, bilateralmente 60 ml. Cuando se utiliza catéter con bolos intermitentes el rango va desde 5 ml a 20 ml y en infusión continua se administra entre 5 cc/h a 14 cc/h ^(93; 94).

Se ha utilizado en un amplio rango de procedimientos desde endarterectomía hasta cirugía ortopédica. La cirugía de mama, cardíaca y colecistectomía son los procedimientos que tienen mayor evidencia para generar una recomendación (1b). No existen metaanálisis sobre su uso en cirugía abdominal mayor, hay únicamente reportes de caso en pacientes sometidos a cirugías bariátricas laparoscópicas, colecistectomías laparoscópicas, nefrectomías laparoscópicas y resecciones hepáticas donde resaltan un adecuado nivel analgésico, disminución del consumo de opioides y de eventos adversos ^(93; 94).

Sobre sus complicaciones, estas son bajas. Se ha reportado un par de casos de neumotórax, bloqueo motor con ESP torácicos bajos, bloqueo fallido, intoxicación con anestésico local y hematoma ^(93, 94).

Es un bloqueo relativamente nuevo, por lo que su investigación ha ido en aumento. Aún falta evidencia para definir su efectividad según tipo de procedimiento, pero por el momento la evidencia que existe sugiere que tiene un efecto de bienestar perioperatorio comparado con la anestesia general sola. Reduce el consumo de opioides, al compararse con epidural se obtiene una analgesia perioperatoria buena, si se mantiene en infusión. Es fácil de ejecutar y seguro, al ser su objetivo una estructura ósea, es el bloqueo interfascial más

cercano al neuroeje después del retrolaminar. Imita los efectos de un paravertebral por su mecanismo de acción similar ^(93, 94).

5.4 Bloqueo Cuadrado Lumbar

Es un bloqueo interfascial guiado por ultrasonido donde se inyecta anestésico local adyacente al músculo cuadrado lumbar con el objetivo de anestesiar los nervios toracolumbares. Descrito por el anestesiólogo Rafael Blanco, en el 2007, como una variante al bloqueo TAP. En 2013, Jens Borglum descubrió el bloqueo cuadrado lumbar transmuscular describiendo lo que llamo como el “signo de Shamrock” para determinar el punto de inyección, desde ese tiempo ha aumentado el interés por este bloqueo para el manejo analgésico ^(95, 96).

El principal punto de referencia para este bloqueo es el músculo cuadrado lumbar el cual se origina de la parte posteromedial de la cresta ilíaca y se inserta en el borde inferior de la doceava costilla y las apófisis transversas de las primeras cuatro vértebras lumbares. La clave analgésica recae en la fascia toracolumbar, esta es una estructura tubular compleja formada por la unión de capas de aponeurosis y fascias, rodea los músculos dorsales, conecta la pared anterolateral abdominal con la región paravertebral. Está unida medialmente a las vértebras, cranealmente continua como la fascia endotorácica y caudalmente como la fascia ilíaca ^(95, 96).

El mecanismo de acción no está del todo esclarecido, se cree que el anestésico se distribuye por la fascia toracolumbar hacia la fascia endotorácica y el espacio paravertebral con lo que logra brindar analgesia tanto visceral como somática, al cubrir los nervios somáticos y troncos simpáticos. Puede difundir cranealmente hasta T5 y caudalmente hasta L2-L3. Existen variaciones en la analgesia que logra, así como del número de dermatomas cubiertos, pero en promedio cubre de T7-L1, bloqueando el nervio ilioinguinal e iliohipogástrico, en algunas ocasiones podría cubrir el nervio genitofemoral y el cutáneo femoral lateral ^(95, 96).

Se ha propuesto también la existencia de un bloqueo periférico simpático, debido a la complejidad de los tejidos fasciales, los cuales son ricos en vasos e inervación sensitiva tanto por fibras A como C. Las fibras simpáticas relacionadas con las ramas abdominales de las arterias lumbares se localizan posterior al cuadrado lumbar e inervan la fascia, estas tienen un componente vasomotor fuerte, por lo que al inhibirse inducen cambios tanto en la circulación local en el tono autonómico, lo que contribuye potencialmente con la eficacia analgésica del bloqueo posterior del cuadrado lumbar ^(95, 96).

Actualmente, este bloqueo se divide en tipos dependiendo de donde se coloca el anestésico local, estos son (ver Figura 15):

QL1 o lateral, se realiza en plano de anterior a posterior. El objetivo es colocarse lateral al músculo en el área donde contacta con la fascia transversalis a nivel de la aponeurosis del músculo abdominal transverso, por lo que su efecto está relacionado con la distribución del anestésico en el plano del músculo transverso y tejido subcutáneo por lo que la analgesia que brinda es somática ^(95, 96).

QL2 o posterior, es un abordaje en plano ya sea con dirección anterior-posterior o viceversa. El medicamento se aplica en la zona posterior del músculo, entre este y el músculo erector de la espina. Su acción se debe a dispersión del anestésico en el área intertransversa media de la fascia toracolumbar ^(95, 96).

QL3 o anterior/transmuscular, es igualmente en plano con una trayectoria postero-anterior, el punto de inyección es entre el músculo cuadrado lumbar y el músculo psoas. Para lograrlo se puede obtener en el ultrasonido el “signo de Shamrock” donde la apófisis transversa de L4 se puede considerar el tallo de un trébol, el músculo erector de la espina es la hoja posterior, el músculo psoas la hoja anterior y el músculo cuadrado la hoja lateral. El mecanismo de acción de este abordaje es la diseminación hacia las raíces lumbares y el espacio paravertebral torácico (T10-L4) con lo que se logra tanto analgesia somática como visceral ^(95, 96).

Por último, el QL4 o intramuscular, que consiste en inyectar el anestésico propiamente dentro del músculo sin dispersión por la fascia, se utiliza frecuentemente en pediatría con buenos resultados ^(95, 96).

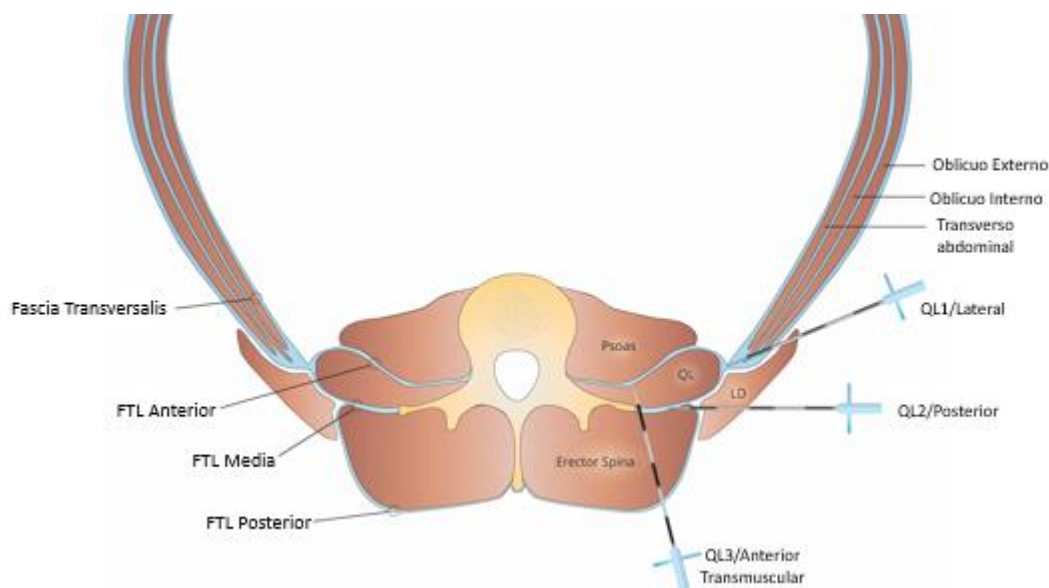


Figura 15. Bloqueo Cuadrado Lumbar.

Datos: FTL: Fascia Toracolumbar, QL: Cuadrado Lumbar. LD: Latissimus Dorsi.

Fuente: Tomado y adaptado de Adhikary, S., El-Boghdadly, K., Nasrallah, Z., Sarwani, N., Nixon, A., Chin, K. 2016. A radiologic and anatomic assessment of injectate spread following transmuscular quadratus lumborum block in cadavers. *Anaesthesia*, Vol 72. Págs 73–79. doi:10.1111/anae.13647.

Se realiza con un transductor curvo o lineal en posición transversa entre el borde subcostal y cresta ilíaca, en la línea media axilar a nivel de L2-L4 o en L2 a 3 cm lateral de la apófisis espinosa. La posición del paciente varía, puede ser supino con una inclinación lateral, decúbito lateral, sentado o en posición prona, dependerá de las preferencias del médico, la movilidad del paciente y la trayectoria planeada de la aguja. La dosis que se recomienda utilizar de anestésico local es de 0.2-0.4 ml/kg (15-30 ml) de bupivacaína al 0.1-0.25% ^(95, 96).

Logra reducir el consumo de opioides por 48 h, tiene un efecto “ahorrador” de opioides, reduce la utilización de analgesia de rescate y se obtienen una

intensidad de dolor bajo tanto en reposo como movimiento lo que facilita la movilización. En 2020, se publicó un metaanálisis con 8 estudios aleatorios para un total de 564 pacientes, el cual valoraba la utilidad del bloqueo cuadrado lumbar en pacientes sometidos a cirugía abdominal comparado con el bloqueo TAP, concluyendo los mismos beneficios mencionados, además de asegurar que provee una mejor analgesia y un menor consumo de opioides con respecto al bloqueo TAP ⁽⁹⁷⁾.

En 2017, se llevó a cabo un estudio aleatorio controlado que comparaba el uso de lidocaína intravenosa con el bloqueo cuadrado lumbar en pacientes sometidos a cirugía colorrectal laparoscópica, el resultado fue que el bloqueo por sí mismo no es superior a la lidocaína en el manejo analgésico perioperatorio ⁽⁹⁸⁾.

En las cirugías, donde está indicada y ha mostrado ser eficaz en el manejo analgésico son: cesáreas y procedimientos ginecológicos laparoscópicos. En el caso de cirugías abdominales lo que existe son reportes de caso, los cuales fueron efectivos en disminuir la intensidad del dolor y el consumo de opioides. Lo anterior en cirugías de intestino delgado y colon, gastrectomías, hernioplastías y apendicectomías, tanto abiertas como laparoscópicas, pero aún se necesitan más estudios randomizados para establecer una recomendación ^(95, 96).

Está contraindicado cuando hay infección local, alergia a los anestésicos locales, diátesis sanguínea debido a que es un bloqueo profundo. Entre las contraindicaciones relativas se incluyen anomalías anatómicas, inestabilidad hemodinámica y desórdenes neurológicos ^(95, 96).

Entre las complicaciones que se mencionan se encuentra la distribución del anestésico al plexo lumbar prolongando el bloqueo motor, lo que retrasa la movilización y el egreso hospitalario (habitualmente lo que genera es una debilidad leve de miembros inferiores). Puede generar episodios de hipotensión cuando se dispersa hasta el espacio paravertebral y toxicidad sistémica con anestésico local al ser un área muy vascularizada. Existe el riesgo de lesionar estructuras como la pleura y los riñones, por su cercanía al músculo cuadrado lumbar, especialmente al realizar un abordaje anterior. Al mismo tiempo, presenta

el riesgo de ocasionar sangrado tanto del abordaje posterior y lateral, por la cercanía de las arterias lumbares con la fascia toracolumbar y el QL3, por ser un abordaje profundo, cerca del plexo lumbar aunado al riesgo de realizar una diseminación retroperitoneal del hematoma ^(95, 96).

5.5 Bloqueo TAP

Fue descrito por Rafi, en 2001, desde ese momento se ha convertido en el bloqueo más comúnmente realizado de los bloqueos truncales. Es usado para proveer analgesia para cirugías abdominales, tanto abiertas como laparoscópicas ⁽⁹⁹⁾.

La pared abdominal anterolateral está formada por cuatro músculos. El recto abdominal, el oblicuo externo, oblicuo interno y el músculo transverso del abdomen. El plano del compartimiento del transverso abdominal es un plano anatómico que contiene las ramas toracolumbares de T6-L1 y se encuentra entre el músculo oblicuo interno y el transverso abdominal en la parte posterolateral y anteriormente entre los rectos abdominales y el músculo transverso ⁽⁹⁹⁾.

La técnica descrita por Rafi se basaba en encontrar el triángulo de Petit (limitado por la cresta ilíaca, los músculos oblicuo externo y dorsal ancho) y punzar perpendicularmente, arriba de la cresta y posterior a línea media axilar hasta sentir un *pop* con el cual se identificaba el plano muscular entre el músculo oblicuo interno y el músculo transverso. Suponían que ese compartimento contenía las raíces de T7-T11, el nervio subcostal y los nervios ilioinguinal e iliohipogástrico.

En 2006, O'Donnell introduce el término bloqueo del plano transverso abdominal en la literatura y modifica la descripción original incluyendo dos *pop*, el primero, entre los músculos oblicuo externo e interno y el segundo, entre el oblicuo interno y el transverso. Para el 2007, Hebbard introduce el uso del ultrasonido y propone el abordaje lateral en lugar de a nivel del triángulo de Petit para facilitar la visualización de la pared abdominal. En 2008, surge el abordaje subcostal y para 2011, el posterior.

Con respecto a los abordajes ultrasonográficos (ver Figura 16), el subcostal es el acercamiento al plano transverso por la pared anterior, debajo del margen costal, el cual cubre los niveles desde T8-L1. El lateral es el abordaje entre la línea axilar media y la anterior, este cubre los dermatomas de T10-L1. Finalmente, el posterior es el acceso a nivel del triángulo de Petit que es la descripción original por marcas anatómicas descrita de este bloqueo o a nivel anterolateral del músculo cuadrado lumbar que se cree es de hecho un mal llamado bloqueo QL1 cubriendo los dermatomas de T7-L1 ⁽⁹⁹⁾.

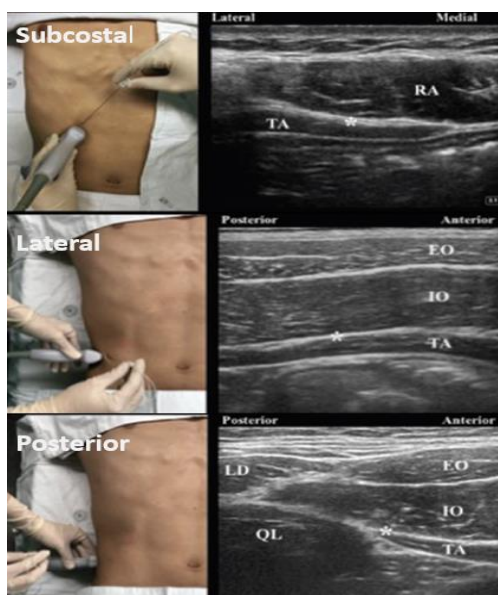


Figura 16. Abordajes del bloqueo del plano transverso abdominal (TAP).

Datos: RA: Recto abdominal, TA: Músculo transverso abdominal, EO: oblicuo externo, IO: Oblicuo interno, QL: Cuadrado lumbar, LD: Latissimus dorsi.

Fuente: Tomado y adaptado de Tran, D., Bravo, D., Leurcharusmee, P., Neal, J. 2019. Transversus Abdominis Plane Block: A narrative view. *Anesthesiology*. Vol. 131. Págs. 1166-1190.

Al compararse la efectividad analgésica de cada abordaje, el más efectivo es el subcostal ya que cubre mayores dermatomas. El posterior ha demostrado disminuir el dolor y el consumo de opioides en las primeras 48 h después de cirugía abdominal baja. Mientras que el acceso lateral anestesia menos

dermatomas, genera mayor intensidad del dolor en reposo y el tiempo analgésico es menor al igual que la satisfacción del paciente. Se necesitan más estudios que comparen el subcostal con el posterior para demostrar cual es superior, otros plantean la posibilidad de realizar ambos abordajes al mismo tiempo y así cubrir más dermatomas ⁽⁹⁹⁾.

Con lo que respecta a la técnica, se puede realizar por ubicación del triángulo de Petit y reconocer el plano del compartimiento del transverso por medio de los dos *pop*, pero tiene los inconvenientes de que el triángulo es difícil de ubicar en pacientes obesos o adultos mayores (está ausente en el 17.5%) y muchas veces no se palpan dos *pop* sino sólo uno. Por medio de esta técnica solo se acierta en el 24% de los casos y se punza inadvertidamente el peritoneo en el 18% (por lo que se prefiere la técnica por ultrasonido). En un abordaje lateral se ocupan aproximadamente 15 cc y a nivel subcostal se prefiere una técnica multi-inyección que cubre más que una sola.

Para el 2010, se describe por primera vez, la realización de este bloqueo de manera intraoperatoria efectuado por el cirujano. Al compararse con el realizado por el anestesiólogo, provee similar analgesia y consumo de opioides, pero la técnica quirúrgica resulta en una disminución del 60-80% del tiempo de realización ⁽⁹⁹⁾.

Sobre la dosis, un metaanálisis indica que al comparar dosis altas (mayores de 50 mg de equivalentes de bupivacaína) con dosis bajas (menos de 50 mg) no existieron diferencias en términos de analgesia, el consumo de opioides en 24 h, el tiempo de solicitud del primer analgésico y la satisfacción del paciente. Existe poca diferencia en los resultados en términos de concentración y en términos de volumen. Se utilizan entre 15-30 ml para asegurar una adecuada dispersión pero no se ha logrado identificar el volumen mínimo pese a que se plantean 15 ml ya que genera una adecuada dispersión cefalocaudal ⁽⁹⁹⁾.

Con respecto a la administración de bolos (20 ml cada 8 h) o infusión (8 ml/h), por medio de catéter, los bolos son más económicos por el menor uso de anestésico diariamente, mantienen un bloqueo similar durante los primeros dos

días, mientras que la infusión tiene una regresión de dos dermatomas. Existen adyuvantes, como la dexametasona 4-8 mg, que aumentan el tiempo de bloqueo en al menos 3 h. La dexmedetomidina 0.5-1 mcg/kg por lado o una dosis fija de 100 mcg por lado, disminuye el dolor tanto en reposo como en movimiento y el sulfato de magnesio 0.15-0.5 g por lado, aumenta el tiempo de analgesia y disminuye el consumo de morfina. Son necesarios más estudios para establecer la ruta de administración ideal del adyuvante (intravenoso vs. peridural) en el caso del bloqueo TAP ⁽⁹⁹⁾.

Existen resultados positivos con el uso de bupivacaína liposomal: se redujo el consumo de opioides en las primeras 72 h, tienen una intensidad del dolor menor y disminuye la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios, además de disminuir la estancia hospitalaria.

Se ha estudiado la efectividad de este bloqueo en múltiples intervenciones quirúrgicas como cesáreas donde no se recomienda si se han administrado opioides intratecales. En colecistectomía laparoscópica, es más efectivo el abordaje subcostal. Para histerectomías se recomienda cuando el abordaje es abierto no así en laparoscopia. Al analizar su uso en cirugía colorrectal se recomienda su uso con infusión continua cuando el catéter epidural está contraindicado en el caso de un abordaje abierto. Cuando se realiza por laparoscopia, disminuye el consumo de opioides postoperatorio, pero aún falta evidencia de su impacto al utilizarse en un régimen de analgesia multimodal. Para apendicectomías se recomienda cuando se realizan abiertas, donde ha mostrado reducir el dolor y el consumo de opioides; en laparoscópicas es mejor utilizar un abordaje subcostal. En el caso de cirugías bariátricas se ha visto beneficio cuando se realizan laparoscópicamente, ya que disminuye el dolor significativamente, el consumo de opioides, y el inicio de la vía oral, pero aún se necesitan estudios que valoren su acción en un protocolo de analgesia multimodal. Ocurre lo mismo con las hernioplastías y no es recomendable realizarlo en prostatectomías ⁽⁹⁹⁾.

Entre las complicaciones reportadas se encuentra el trauma ocasionado con la aguja, con la posible perforación tanto del peritoneo como de provocar

lesión visceral. Existe la posibilidad de ocasionar bloqueo femoral al colocar el anestésico entre el músculo transverso abdominal y la *fascia transversalis* ya que esta continua en su parte posterior con la fascia ilíaca, por lo que la recomendación es visualizar completamente la aguja al realizar el bloqueo. Al ser una zona muy vascularizada y ser un bloqueo de volumen alto, existe el riesgo de intoxicación con anestésico local y se debe valorar el riesgo-beneficio en pacientes con coagulopatías ⁽⁹⁹⁾.

Al comparar en un estudio el bloqueo TAP con el bloqueo paravertebral, el grupo que se realizó TAP tuvo un mayor consumo de opioides en 48 h, no hubo diferencias en intensidad del dolor y satisfacción del paciente. Con respecto al cuadrado lumbar, este es superior en disminuir el consumo de opioides en 24 h, menor intensidad del dolor y la duración del bloqueo es 80% más larga. En el caso del bloqueo de los rectos abdominales este es superior, en el caso de incisiones que abarquen la zona de los rectos, inclusive si se compara con el abordaje subcostal del TAP, fuera de esa zona es preferible un bloqueo TAP lateral o posterior ⁽⁹⁹⁾.

Con respecto a infiltración de herida con anestesia local en pacientes sometidos a cirugía abdominal baja, el bloqueo TAP ha mostrado un efecto más prolongado, una mayor reducción del dolor tanto en reposo como en movimiento a las 24 h postoperatorio, no existe diferencia en el consumo de opioides y la incidencia de náuseas/vómitos ⁽⁹⁹⁾.

En resumen, el bloqueo del transverso abdominal es seguro, sin efectos adversos significativos y provee un efecto “ahorrador” de opioides dentro de un protocolo de analgesia multimodal. Debe utilizarse un abordaje subcostal en procedimientos quirúrgicos realizados arriba del ombligo; para aquellos debajo de este, es preferible utilizar un abordaje lateral, tomando en cuenta que lo que brindan es analgesia somática. El único abordaje donde existe una posibilidad teórica de brindar analgesia visceral es el posterior, el cual es el equivalente del bloqueo QL1 donde el anestésico podría dispersar al espacio paravertebral. No es superior a la morfina espinal ni a la analgesia epidural ⁽⁹⁹⁾.

5.6 Infiltración de herida quirúrgica con infusión continua

A inicio de 1900, los alemanes Ewald Fudge and Walter Capelle instituyeron irrigar las heridas con anestésico local, posteriormente se enfocaron en identificar algún método que generara una analgesia a largo plazo y permitiera una movilización temprana y así fue como en 1930, desarrollaron un sistema de infusión continua de la herida quirúrgica ⁽¹⁰⁰⁾.

Esta técnica consiste en administrar anestésico local directamente en el sitio de la herida quirúrgica a una velocidad constante, a través de un catéter multiorificio, el cual es colocado por el cirujano al final del procedimiento. Lo ideal es la infusión continua pero se puede aplicar por medio PCA o bolos intermitentes. Entre los distintos sitios que existen donde se puede colocar el catéter, están: a nivel subfascial, preperitoneal, en el plano del transverso abdominal, la vaina de los rectos, suprafascial/subcutáneo e intraperitoneal ⁽¹⁰⁰⁾.

El mecanismo de acción es tanto local como sistémico. Por un lado, disminuye la sensibilización central, debido al bloqueo de las aferencias parietales que disminuye el estímulo a nivel del asta dorsal de la médula espinal. Por otra parte, reduce el proceso inflamatorio *in situ*. Además se describe cierto efecto modulador tanto de la respuesta al estrés quirúrgico como inmunológico, pero sigue en estudio ⁽¹⁰¹⁾.

La efectividad de esta técnica depende de varios factores: (1) la colocación apropiada del catéter en el sitio de la herida; (2) el catéter debe abarcar toda el área de la herida, si esta fuera más grande sería mejor considerar otra técnica o un catéter más largo y (3) el efecto depende de la concentración apropiada del anestésico y de infiltrar suficiente área⁽¹⁰⁰⁾.

Las posibles complicaciones que se podrían obtener con esta práctica, son infección en el sitio de la herida quirúrgica, intoxicación con anestésico local, bloqueo fallido y desplazamiento del catéter ⁽¹⁰⁰⁾.

Con respecto a su efectividad tanto en procedimientos abiertos como laparoscópicos abdominales, es superior al compararse con inyecciones únicas de bloqueos nerviosos o al placebo, logrando una adecuada analgesia, disminuyendo el consumo de opioides y mejorando los tiempos de recuperación tanto en cirugía colorrectal como gástrica, pero en procedimientos de *bypass* gástrico no ha mostrado beneficio ^(100, 101).

En cuanto a la posición del catéter se obtienen mejores resultados cuando se coloca a nivel preperitoneal que subcutáneo, debido a que el dolor que se origina desde el peritoneo (parietal) es un componente de gran valor en el dolor somático postoperatorio y el peritoneo juega un rol importante en la respuesta inflamatoria al estrés quirúrgico. Se concluye en términos generales que la infusión continua de herida es una buena opción analgésica en procedimientos abdominales dentro de un régimen multimodal ⁽¹⁰⁰⁾.

Al compararse con analgesia epidural genera menos efectos adversos, pero no es estadísticamente significativo excepto en el riesgo de hipotensión en el cual sí se obtiene un beneficio claro. En cuanto a la capacidad de disminuir la intensidad del dolor, el catéter epidural es superior ⁽¹⁰²⁾.

En conclusión, es una técnica segura, efectiva, simple de aplicar y costo-efectiva, la cual ha demostrado disminuir la intensidad del dolor en reposo, la estancia hospitalaria, generar una deambulación temprana y mayor satisfacción del paciente. Provee una analgesia similar que al utilizar una bomba de PCA con morfina intravenosa, con la ventaja que evita el uso de opioides y con ello, efectos adversos ^(100;101).

VIII. FICHA TÉCNICA

Tabla 8. Ficha técnica de analgesia libre de opioides para cirugía abdominal mayor

Preoperatorio	Intraoperatorio	Postoperatorio
<p><u>Premedicación</u></p> <p>Acetaminofén 1g VO/IV</p> <p>AINEs *Inhibidor selectivo de COX2</p> <p>Dexametasona 0.1 mg/kg mg IV (Diluido en 50 cc en 10 min)</p> <p>Dexmedetomidina Bolo 0.25-1 mcg/kg (10 minutos antes)</p>	<p><u>Anestesia Regional</u></p> <p>Catéter epidural Bolos (Cuando no hay infusión de lidocaína IV)</p> <p>Imposibilidad de colocar catéter epidural ↓ Infusión continua regional 1.BPV/ESP 2.QL2-QL3 3.TAP- ICH</p>	<p><u>Recuperación</u></p> <p>Analgesia regional Continuar 48 h</p> <p>Lidocaína Mantener infusión hasta traslado a salón</p>
	<p><u>Inducción</u></p> <p>Lidocaína Bolo 1-2 mg/kg (antes de Propofol)</p> <p>Ketamina Bolo 0.1-0.5 mg/kg</p>	<p><u>Salón</u></p> <p>Ketamina Sin catéter epidural mantener 1-24 h</p> <p>Acetaminofén 1g VO/IV (con horario)</p> <p>AINEs *Inhibidor selectivo de COX2 (con horario)</p>
	<p><u>Mantenimiento</u></p> <p>Lidocaína Infusión 2 mg/kg/h</p> <p>Ketamina Infusión 0.1-0.5 mg/kg/h</p> <p>Dexmedetomidina Infusión 0.2-1 mcg/kg/h</p>	
	<p><u>Despertar</u></p> <p>Dexmedetomidina (Retirar 30-15 min antes)</p> <p>Si coloco catéter epidural ↓ -Ketamina (Retirar 45-60 min antes)</p>	

Datos: BPV: bloqueo paravertebral, ICH: infusión continua de herida. * Preferiblemente
Fuente: Elaboración propia

IX. CONCLUSIONES

- Los opioides están asociados a múltiples efectos adversos indeseables, los cuales aumentan los costos hospitalarios, el tiempo y la calidad de recuperación del paciente. Están asociados al desarrollo de hiperalgesia y tolerancia lo que dificulta el tratamiento postoperatorio del dolor y aumenta el riesgo de mal uso y adicción. Deben estar reservados como medicamentos de rescate, en el caso de dolor postoperatorio moderado-severo.
- La sinergia de los medicamentos que se utilizan, a dosis y tiempos adecuados logran proporcionar una adecuada estabilidad hemodinámica.
- Debe tenerse precaución al implementar una técnica libre de opioides en pacientes cardíopatas isquémicos, con bloqueos cardiacos, trastornos autonómicos o hipovolémicos, por los efectos secundarios de los medicamentos utilizados.
- Es preferible tener algún tipo de monitor de conciencia y antinocicepción para mantener niveles óptimos de analgesia, y así lograr un mejor control de la dosis de los fármacos utilizados. Si no se cuenta con alguno, se deben tener presentes los signos indirectos de nocicepción como taquicardia, hipertensión, sudoración, cambios ventilatorios y movimiento.
- En cuanto a estrategias farmacológica, debe incluirse en los protocolo el uso IV o VO, de acetaminofén y algún tipo de AINEs especialmente los inhibidores selectivos COX2 tanto preoperatoriamente (1 hora antes) como postoperatoriamente, administrados con horario.
- La dexametasona debe estar presente en todo régimen multimodal por su efecto en disminuir náuseas y vómitos, no tanto por propiedades analgésicas para dicho efecto debe administrarse 1 hora antes del procedimiento.
- Durante el transoperatorio, las cirugías abdominales deben contar con una infusión de lidocaína que se mantiene hasta su egreso de recuperación e infusión de ketamina la cual puede estar entre 24-48 h postoperatorio o retirarse 40-60 minutos antes de la extubación si se colocó catéter epidural.

- La dexmedetomidina es ideal para mantener estabilidad hemodinámica, especialmente si se brinda una anestesia libre de opioides, con efectos positivos en el manejo analgésico.
- La infusión de sulfato de magnesio intraoperatoria y los gabapentinoides postoperatorios han mostrado disminuir la intensidad del dolor pero necesitan más estudios que avalen su utilización.
- El esmolol logra mantener estabilidad hemodinámica y generar analgesia por sus efectos antiinflamatorios, con la desventaja que no se cuenta con él en el país y que son necesarios más estudios sobre sus efectos cardiovasculares al iniciarse súbitamente su uso en pacientes que no han utilizado betabloqueadores previamente.
- En cirugía abdominal mayor, la analgesia epidural continúa siendo el estándar de oro, pero se puede omitir si se utiliza una infusión de lidocaína intraoperatoria.
- El bloqueo paravertebral y el ESP, especialmente cuando se utilizan con infusión continua, pueden sustituir al catéter epidural cuando está contraindicado o su colocación ha sido imposible.
- Tanto el bloqueo TAP como el cuadrado lumbar, al utilizarse con infusión continua, son opciones aceptables para el manejo analgésico cuando no se ha colocado catéter epidural, pero el cuadrado lumbar, específicamente QL2-QL3, es superior que el TAP por su analgesia visceral.
- Una alternativa interesante que está ganando popularidad por su simplicidad y costo-efectividad, es la infusión continua de herida quirúrgica a nivel preperitoneal como una alternativa beneficiosa cuando es imposible colocar un catéter epidural.
- La analgesia libre de opioides es una opción ideal en pacientes con mayor riesgo de presentar eventos adversos por el uso de opioides, su uso crónico, al igual en paciente oncológicos e inmunosuprimidos por sus efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wick, E.; Grant, M. y Wu, C., (2017). **Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Non opioid Analgesics and Techniques.** *JAMA Surgery*, Págs. 691-697.
2. Cobos, P. (2017), **Dolor postoperatorio: factores de riesgo y abordaje.** *Medicina Legal de Costa Rica.*
3. Frauenknecht, J. (2019). **Analgesic impact of intra-operative opioids vs opioid - free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis,** *Anaesthesia.*
4. Savarese, J. (2017). **Multimodal analgesia as an alternative to the risks of opioid monotherapy in surgical pain management.** *Journal of healthcare risk management.*
5. Huang, N. (2018). **Prevention of Chronic Postsurgical Pain: The Effect of Preventive and Multimodal Analgesia.** *Asian Journal of Anesthesiology.* Págs. 74-82. doi:10.6859/aja.201809_56(3).0002
6. Mulier, J. (2017). **Anestesia libre de opioides: ¿un cambio de paradigma?** *Revista Española de Anestesiología y Reanimación.* Págs. 427-430.
7. Koepke, E. (2018). **The rising tide of opioid use and abuse: the role of the anesthesiologist.** *Perioperative Medicine.*
8. Boland, J. (2018). **Influence of opioids on immune function in patients with cancer pain: from bench to bedside .** *British journal of Pharmacology.* Págs. 2726-2736.
9. Lavand´homme, P. (2017). **Opioid-free anaesthesia opioid side effects: Tolerance and Hyperalgesia.** *Best practice and research clinical Anaesthesiology.* Págs 487-498.

10. Boysen, P. (2018). **An evidence-based Opioid Free Anesthetic technique to manage perioperative and periprocedural pain.** *Ochsner Journal*. Págs. 121-125.
11. Wardhan, R. (2017). **Recent advances in acute pain management: understanding the mechanisms of acute pain, the prescription of opioids, and the role of multimodal pain therapy.** *F1000 Faculty Reviews*.
12. Guinot, P. (2019). **Effect of opioid-free anaesthesia on post-operative period in cardiac surgery: a retrospective matched case-control study.** *BMC Anesthesiology*.
13. Urman, R. (2018). **Analysis of Predictors of opioid-free analgesia for management of acute pain post surgical pain in the United States.** *Current Medical Research and Opinion*.
14. Beverly, A. (2017). **Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines.** *Anesthesiology Clinics*. Págs. 115-143.
15. Collier, R. (2018). **A short history of pain management.** *Canadian medical association journal*. Vol. 190.
16. Pérez, J.; Abejón, D.; Ortiz J. y Pérez, J. (2005). **Pain and its treatment over history.** *Revista de la Sociedad Española de Dolor*. Madrid. Vol. 12.
17. Vargas, J. (2014). **Anestesia libre de opioides.** *Revista Mexicana de Anestesiología*. Vol 37.
18. Magabure, B. (2018). **Revisión sobre los métodos farmacológicos para ahorrar opioides en el periodo perioperatorio.** *Puesta al día en Anestesia Regional y Tratamiento del Dolor*. Barcelona. Vol 23. Págs. 103-112.
19. Echeverria, M.; Stoicea, N.; Todeschini, A.; Fiorda, J.; Uribe, A.; Weaver, T. y Bergese, S. (2018). **Enhanced Recovery After Surgery (ERAS): A Perspective**

Review of Postoperative Pain Management Under ERAS Pathways and Its Role on Opioid Crisis in United States. *The clinical journal of pain.*

20. Hofer, R.; Sprung, J.; Sarr, M. y Wedel, D. (2005). **Anesthesia for a patient with morbid obesity using dexmedetomidine without narcotics.** *Canadian journal of anaesthesia*

21. Califf, R.; Woodcock, J. y Ostroff, S. (2016). **A proactive response to prescription opioid abuse.** *The New England Journal of Medicine.*

22. Centers for Disease Control and Prevention. (S.f.) **Injury Prevention & Control: Opioid Overdose. Data Overview.** Available at: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/index.html>.

23. Dayer, L.; Painter, J.; McCain, K.; King, J.; Cullen, J. y Foster, H. (2018). **A recent history of opioid use in the US: Three decades of change.** *Substance use and misuse.*

24. Soffin, E.; Lee, B.; Kumar, K. y Wu, C. (2019). **The prescription opioid crisis: role of the anesthesiologist in reducing opioid use and misuse.** *British Journal of Anaesthesia.*

25. U.S Department of health and human services. (S.f) **Help and resources national opioids crisis.** <https://www.hhs.gov/opioids>

26. Tompkins, A. (2016). **Providing chronic pain management in the "fifth vital sign" era: historical and treatment perspectives on a modern-day medical dilemma.** *Drug and Alcohol Dependence.* DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2016.12.002.

27. Williams, A. (2016). **Updating the definition of pain.** *International Association for Study of Pain.*

28. International Association for study of pain, IASP. (S.f). **Terminology.** <https://www.iasp-pain.org>

29. Patel, N. (2010). **Chapter 3: Physiology of pain, guide to pain management in low resources settings.** *International association for the study of pain*
30. Elison, D. (2017). **Physiology of pain.** *Crit Care Clin N Am.* 29. Págs. 397-406. DOI: 10.1016/j.cnc.2017.08.001.
31. Lovich, J. Smith y C., Brandt, C. (2015). **Postoperative pain control.** *Surgical Clinics.* DOI 10.1016/j.suc.2014.10.002.
32. Málek, J., Ševčík, P. (2017). **Postoperative pain management.** *Mladá fronta.* Tercera edición. Praga.
33. López, S.; Gutiérrez, A. y Vásquez, A. (2017). **Claves para optimizar el tratamiento del dolor agudo postoperatorio domiciliario en cirugía ambulatoria.** *Asociación Española de cirugía mayor ambulatoria.* Madrid. Grupo Menarini.
34. Wu, C. y Raja, S. (2011). **Treatment of acute postoperative pain.** *The Lancet.* Vol 377.
35. Rosero, E. y Joshi, G. (2014). **Preemptive, preventive, multimodal, Analgesia: What do the really mean?** , *Plastic and reconstructive surgery journal,* Volumen 134.
36. Glare, P.; Aubrey, K. y Myles, P. (2019). **Transition from acute to chronic pain after surgery.** *The Lancet.* Vol 393.
37. Kalso, E. (2013). **Persistent post-surgery pain: research agenda for mechanisms, prevention, and treatment.** *British Journal of Anesthesia.* Vol. 111. Págs. 9-12.
38. Richebé, P.; Capdevila, X. y Rivat, C. (2018). **Persistent Postsurgical Pain. Pathophysiology and preventive Pharmacologic consideration.** *Anesthesiology.*

39. Pozek, J.; Beausang, D.; Baratta, J. y Viscusi, E. (2016). **The acute to chronic pain transition can chronic pain be prevented?**. *Medical the clinics*
40. Voscopoulos,C. y Lema, M. (2010). **When does acute pain become chronic?**. *British journal of anaesthesia*.
41. Fregosso, G.; Wang, A.; Tseng, K. y Wang, J. (2019). **Transition from acute to chronic pain: Evaluating risk for chronic postsurgical pain**. *Pain Physician*. Vol 22. Págs.479-488.
42. Khademi, H.; Kamangar, F.; Brennan, P. y Malekzadeh, R. (2016). **Opioid therapy and its side effects: a review**. *Archives of Iranian Medicine*. Vol 19. Págs. 870-876.
43. Wilson, R. (2019). **Morpheus and the Underworld - Interventions to reduce the risks of opioid use after surgery: ORADEs, dependence, cancer progression, and anastomotic leakage**. *Journal of gastrointestinal surgery*. DOI: 10.1007/s11605-019-04167-3
44. Barletta, J. (2012). **Clinical and economic burden of opioid use for postsurgical pain: focus on ventilatory impairment and ileus**. *Pharmacotherapy*. Vol 32.
45. De Boer, H.; Detriche, O. y Forget, P. (2017). **Opioid related side effects: Postoperative ileus, urinary retention, nausea and vomiting, and shivering. A review of the literature**. *Best practice and research clinical anesthesiology*. Vol. 31. Págs. 499-504.
46. Clavin, L.; Bull, F. y Hales, T. (2019). **Perioperative opioid analgesia – When is enough too much? A review of opioid induced tolerance and hyperalgesia**. *The Lancet*. Vol. 393.
47. Hornsi, J.; Brovman, E.; Rao, N.; Whang, E. y Urman, R. (2019). **The association between potential opioid-related adverse drug events and**

outcomes in colorectal surgery. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques.* Vol 29. DOI: 10.1089/lap.2019.0408

48. Minkowitz, H.; Scranton, R.; Gruschkus, S.; Johnson, K.; Menditto, L. y Dandappanavar, A. (2014). **Development and validation of risk score to identify patients at high risk for opioid- related adverse drug events.** *Journal of managed care pharmacy.* Vol. 20. Págs. 948-958

49. Pergolizzi, J.; LeQuang, J.; Berger, G. y Raff, R. (2017). **The basic pharmacology of opioids informs the opioid discourse about misuse and abuse: A review.** *Pain therapy.*

50. Forget, P. (2018). **Opioid free anaesthesia. Why and how? A contextual analysis,** *Anaesth crit care pain med.* Vo 38. Pags 169-172. DOI: 10.1016/j.accpm.2018.05.002

51. Mulier, J. (2017). **Anestesia libre de opioides: ¿Un cambio de paradigma?.** *Revista española de anestesiología y reanimación.* Vol. 64. Págs. 427-430.

52. Belloeil, H.; Laviolle, B.; Menard, C.; Paugam-Burtz, C.; Garot, M.; Sehnoune, K.; Minville, V.; Cuvillon, P.; Oger, S.; Nadaud, J.; Lecoœur, S.; Chanques, G. y Futier, E. (2018). **POFA trial study protocol: a multicenter, doble-blind, randomized, controlled clinical trial comparing opioid free versus opioid anesthesia on postoperative opioid – related adverse events after major or intermediate non cardiac surgery.** *BMJ Open.*

53. Cividjian, A.; Petitjeans, F.; Liu, N.; Ghgnone, M.; de Kock, M. y Quintin, L. (2017). **Do we feel pain during anesthesia? A critical review on surgery-evoked circulatory changes and pain perception.** *Best practice and research clinical anesthesiology.* Vol. 31. Págs. 445-467.

54. Brown, E.; Pavone, K. y Naranjo, M. (2018). **Multimodal general anesthesia: Theory and practice.** *Anesthesia and analgesia.* Vol. 127.

55. Abad, A.; Ripollés, J.; Casans-F. y Calvo, J. (2017). **Monitorización de la nocicepción, ¿realidad o ficción?**. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. Vol. 64. Págs. 406-414.
56. Ledowski, T. (2019). **Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions**. *British journal of Anaesthesia*. Vol. 123. Págs. 312-321.
57. Sultana, A.; Torres, D. y Schumann, R. (2017). **Special indication for opioid free anaesthesia and analgesia, patient and procedure related: Including obesity, sleep apnea, chronic obstructive pulmonary disease, complex regional pain syndromes, opioids addiction and cancer surgery**. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. Vol. 31. Págs. 547-560.
58. Nagappa, M.; Weingarten, T.; Montandon, G.; Sprung, J. y Chung, F. (2017). **Opioids, respiratory depression, and sleep – disordered breathing**. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. Vol. 31. Págs. 469-485.
59. Mauermann, E.; Ruppen, W. y Bandschapp, O. (2017). **Different protocols used today to achieve total opioid- free general anesthesia without locoregional blocks**. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. Vol. 31. Págs. 533-545.
60. Vozoris, N. (2019). **Opioid utility for dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a complicated and controversial story**. *Annals of Palliative Medicine*. Vol. 9. Págs. 571-578. DOI: 10.21037/apm.2019.11.04
61. Burburan, S.; Xisto, G. y Rocco, OP. (2017). **Anaesthetic management in asthma**. *Minerva Anestesiologica*. Vol. 73. Págs. 357-365.
62. Lee, J.; Ki, S. y Sik.W. (2018). **Complex regional pain syndrome type 1: diagnosis and management**. *The Journal of Hand Surgery*. Vol. 23. Págs. 1-10.

63. Boland, J. y Grahan, A. (2018). **Influence of opioids on immune function in patients with cancer pain: from bench to bedside.** *British Journal of Pharmacology*. Vol 175. Págs. 272-2736.
64. Raghu, S.; Ramkiram, S.; Garg, R.; Goswami, J.; Baxi, V. y Thomas, M. (2019). **Opioid free onco anesthesia: Is it time to convict opioids? A systematic review of literature.** *Journal of Anesthesiology Clinical Pharmacology*.
65. Luchting, B. yShahnaz, C. (2018). **Pain therapy for elderly patient: is opioid free an option?.** *Current Opinion Anesthesiology*. Vol 31.
66. Estebe, J. (2017). **Intravenous lidocaine.** *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. Vol. 31. Págs. 513-521.
67. Beaussier, M.; Delbos, A.; Maurice-Szamburski, A.; Ecoffey, C. y Mercadal, L. (2018). **Perioperative use of intravenous lidocaine.** *Drugs*. Vol. 78. Págs. 1229-1246.
68. Peltoniemi, M.; Hagelberg, N.; Olkkola, K. y Saari, T. (2016). **Ketamine: A review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy.** *Clinical Pharmacokinetics*. DOI 10.1007/s40262-016-0383-6.
69. Schwenk, E.; Viscusi, E.; Buvanendran, A.; Hurkey, W.; Wasan, A.; Narouze, S.; Bathia, A.; Davis, F.; Hooten, W. y Cohen, S. (2018). **Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusion for acute pain management from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of pain medicine, and the American Society of Anesthesiologist.** *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. Vol 43.
70. Do, S. (2013). **Magnesium: a versatile drug for anesthesiologist.** *Korean Journal of Anesthesiology*. Vol 65. Págs 4-8.
71. Castro, J. yCooney, M. (2017). **Intravenous magnesium in the management off postoperative pain.** *Journal of perianesthesia nursing*. Vol. 32. Págs. 72-76.

72. Afonso, J. y Reis, J. (2012). **Dexmedetomidine: Current role in anesthesia and intensive care.** *Revista Brasileira de Anestesiologia*. Vol. 62. Págs. 118-133.
73. Kaye, A.; Chernobylsky, D.; Siddaiah, H.; Kaye, R.; Eng, L.; Harbell, M.; Lajaunie, J. y Cornett, E. (2020). **Dexmedetomidina in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocols for postoperative pain.** *Current Pain and Headache Reports*.
74. Davy, A.; Fessler, J.; Fischler, M. y Le Guen, M. (2017). **Dexmedetomidine and general anesthesia: a narrative literature review of its major indications for use in adults undergoing non cardiac surgery.** *Minerva Anestesiologica*. Vol 83. Págs. 1294-1308.
75. De Oliveira, G.; Almeida, M.; Benzon, H. y McCarthy, R. (2011). **Perioperative single dose systematic dexamethasone for postoperative pain.** *Anesthesiology*. Vol 115.
76. Waldron, N.; Jones, C.; Gan, J.; Allen, K. y Habid, S. (2013). **Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side effects: systematic review and meta-analysis.** *British Journal of Anaesthesia*. Vol 110. Págs. 191-200.
77. Batistaki, C.; Kaminiotis, E.; Papadimos, T. y Kostopanagiotou, G. (2017). **Review of the evidence on the efficacy of dexamethasone on postoperative analgesic consumption.** *The Clinical Journal of Pain*.
78. Jahr, J. y Lee, V. (2010). **Intravenous acetaminophen.** *Anesthesiology*. Vol 28. Págs. 619-645.
79. Golembiewski, J. (2017). **Intravenous Acetaminophen.** *Journal of perianesthesia of nursing* Vol 32. Págs. 151-155.
80. Harirforoosh, S.; Asghar, W. y Jamali, F. (2013). **Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: an update of gastrointestinal,**

cardiovascular and renal complications. *Journal of pharmacy and pharmaceutical Sciences.* Vol 16. Págs. 821-847.

81. Bacchi, S.; Sponta, A. y Coppolino, M. (2012). **Clinical pharmacology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A review.** *Anti-inflammatory & anti-allergy in medicinal chemistry.* Vol. 11.

82. Gupta, A. y Bah, M. (2016). **NSAIDs in the treatment of postoperative pain.** *Curr Pin Headache Rep.* Vol. 20.

83. Kumar, A. y Habib, Ashraf. (2018). **The role of gabapentinoids in acute and chronic pain after surgery.** *Current Opinion Anesthesiology.* Vol. 32. Págs. 629-634.

84. Chincholkar, M. (2018). **Analgesic mechanisms of gabapentinoids and effects in experimental pain models: a narrative review.** *British Journal of Anesthesia.* Vol. 120. Págs. 1315-1334.

85. Barh, M. y Williams, B. (2018). **Esmolol, antinociception, and its potential opioid-sparing role in routine anesthesia care.** *Regional anesthesia and acute pain.* Vol 43.

86. Grant, M.; Ouanes, JP. y Joshi, B. (2018). **Perioperative Esmolol and opioids, is more really less?.** *Regional anesthesia and pain medicine.* Vol 43.

87. Weiss, R., Pöpping, D. (2018). **Is epidural analgesia still a viable option for enhanced recovery after abdominal surgery.** *Current Opinion Anesthesiology.* Vol. 31. Págs. 622-629.

88. Marion, S. y Brennan, T. (2011). **Thoracic epidural analgesia and acute pain management.** *Anesthesiology.* Vol. 115. Págs. 181-188.

89. Wongyingsinn, M.; Baldini, G.; Charlebois, P.; Liberman, S.; Stein, B. y Carli, F. (2011). **Intravenous lidocaine versus thoracic epidural analgesia a randomized controlled trial in patients undergoing laparoscopic colorectal**

surgery using an enhanced recovery program. *Regional anesthesia and pain medicine.* Vol 36.

90. Krediet, A.; Moayeri, N.; Van Geffen, G.; Bruhn, J.; Renes, S.; Bigeleisen, P. y Groen, G. (2015). **Different approaches too ultrasound-guide thoracic paravertebral block.** *Anesthesiology.* Vol. 123. Págs. 459-474.

91. Richardson, J.; Lönnqvist, P. y Naja, Z. (2011). **Bilateral thoracic paravertebral block::potential and practice.** *British Journal of Anaesthesia.* Vol 106. Págs. 164-171.

92. El-Boghdadly, K.; Madjdpour, C. y Chin, K. (2016). **Thoracic paravertebral blocks in abdominal surgery- a systematic review of randomized controlled trials.** *British Journal of Anaesthesia.* Vol 117. Págs. 297-308.

93. De Cassai, A.; Bonvicini, D.; Correale, C.; Sandei, L.; Tulgar, S. y Tonetti, T. (2019). **Erector spinae plane block: a systemic qualitative review.** *Minerva Anestesiologica.* Vol 85. Págs. 308-319.

94. Urits, I.; Charipova, K.; Gress, K.; Laughlin, P.; Orhurhu, V.; Kaye, A. y Viswanath, O. (2019). **Expanding role of the Erector Spinae Plane Block for postoperative and chronic pain management.** *Current Pain and Headache Reports.* Vol 23.

95. Elsharlawy, H.; El- Boghdadly, K. y Barrington, M. (2019). **Quadratus Lumborum Block, anatomical concepts, mechanisms and technique.** *Anesthesiology.* Vol 130. Págs. 322-335.

96. Akerman, M.; Pejčic, N. y Veličkovic, I. (2018). **A review of the Quadratus Lumborum Block and ERAS.** *Frontiers in Medicine.* Vol 5.

97. Liu, X.; Song, T.; Chen, X.; Shan, C. y Xu, H. (2020). **Quadratus Lumborum Block versus transversus abdominis plane block for postoperative analgesia in patients undergoing abdominal surgeries: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** *BMC Anesthesiology.* Vol 20.

98. Dewinter, G.; Coppens, S.; Van de Velde.M.; D´Hoore, A.; Wolthuis, A.; Cuypers,E. y Rex, S. (2018). **Quadratus Lumborum Block Versus Perioperative intravenous lidocaine for postoperative pain control in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery a prospective, randomized, double-blind controlled clinical trial.** *Annals of Surgery.* Vol 20.
99. Tran, D.; Bravo, D.; Leurcharusmee, P. y Neal, J. (2019). **Transversus Abdominis Plane Block: A narrative view.** *Anesthesiology.* Vol 131. Págs. 1166-1190.
100. Paladini, G.; Di Carlo, S.; Musella, G.; Petrucci, E.; Scimia, P.; Ambrosoli, A.; Cofini, V. y Fusco, P. (2020). **Continuous Wound Infiltration of Local Anesthetics in Postoperative Pain Management: Safety, Efficacy and Current Perspectives.** *Journal of Pain Research.* Vol 13. Págs. 285-294.
101. Dhanapal, B.; Sistla, S. C.; Badhe, A. S.; Ali, S. M.; Ravichandran, N. T. y Galidevara, I. (2017). **Effectiveness of continuous wound infusion of local anesthetics after abdominal surgeries.** *Journal of Surgical Research.* Vol 212. Págs. 94–100. doi:10.1016/j.jss.2016.12.027
102. Li, H.; Chen, R.; Yang, Z.; Nie, C. y Yang, S. (2018). **Comparison of the postoperative effect between epidural anesthesia and continuous wound infiltration on patients with open surgeries: A metanalysis.** *Journal of Clinical Anesthesia.* Vol 51. Págs. 20-31.