

Anestesia Libre de Opioides

Dr Survarna Kaniyil¹*, Dr. Christopher Haley²

¹Profesor de Anestesia, Government Medical College, Kozhikode, Kerala, India.

²Profesor Asistente, Queens University, Kingston, Ontario, Canadá.

Editado por: Dr. Amanda Baric, Anestesista, Northern Health, Epping, Victoria, Australia.

*Correo de autor de correspondencia: suvarnakaniyil@gmail.com

Publicado el 14 de Diciembre de 2021

Traducido el 8 de Enero de 2021 por: Prof. Adj. Dra. Ana Schwartzmann. Uruguay



PUNTOS CLAVE:

- La anestesia basada en opioides tiene efectos adversos bien reconocidos.
- La anestesia libre de opioides ha surgido como una alternativa fiable, y efectiva para evitar los efectos adversos relacionados al uso de los opioides y es beneficiosa para un grupo selecto de pacientes.
- La evidencia creciente muestra que un abordaje multimodal con analgésicos no opioides podría mejorar los resultados postoperatorios en un grupo selecto de pacientes de alto riesgo con obesidad mórbida o apnea obstructiva del sueño.

INTRODUCCION

Antes del advenimiento de los opioides los objetivos de la anestesia general: hipnosis, inmovilidad, y analgesia eran alcanzados con altas dosis de hipnóticos o agentes inhalatorios.

Esta técnica causaba generalmente severa inestabilidad hemodinámica. La introducción de los opioides y la anestesia balanceada ofreció mayor estabilidad hemodinámica permitiendo la reducción de las dosis de otros agentes. Así como la anestesia y la cirugía. Sin embargo la anestesia basada en opioides tiene efectos adversos reconocidos basados en los efectos en sus receptores así como en sus complejos efectos en el sistema inmune.

Más aún la crisis actual de opioides subraya la importancia de la administración de opioides sea bien prescrito. Recientemente ha habido una tendencia hacia la anestesia no basada en opioides para evitar los efectos adversos relacionados con estos.

PORQUE ALO (Anestesia libre de Opioides)

- El uso de ALO reduce la activación de los receptores μ , δ y κ así como la sedación, disforia, delirio, contipación, retención urinaria y náuseas y vómitos postoperatorios.
- ALO reduce las chances de la aparición de efectos adversos con riesgo vital como depresión respiratoria y obstrucción de la vía aérea
- El uso de ALO promueve la rápida recuperación. Los protocolos actuales ERAS recomienda la reducción del uso perioperatorio de opioides para una recuperación rápida y sin complicaciones. Los efectos adversos de los opioides prolongan la estadía hospitalaria y aumenta el costo de la atención médica².
- La hiperalgesia y tolerancia postoperatoria debido a la neuroadaptación aumenta los requerimientos de los opioides de larga duración y es más prevalente con los nuevos opioides de acción corta como el Remifentanilo³.
- La cirugía y la anestesia tienen efectos complejos en el sistema inmunológico. La anestesia con opioides ha demostrado inhibir tanto la inmunidad celular como la humoral, lo que podría favorecer la recurrencia tumoral⁴.
- El uso de ALO responde a una crisis de la salud pública. Los pacientes que son dados de alta en el postoperatorio con prescripción de opioides se encuentran en riesgo de generar dependencia. El uso epidémico de opioides en los Estados Unidos ha causado significativa morbilidad y mortalidad con un estimado de dos millones de usuarios dependientes y 12 millones de consumidores problemáticos en el año 2015.

Estas razones han llevado a los clínicos a buscar alternativas para disminuir o evitar el uso de opioides perioperatorio. Se encontró que el uso de medicación analgésica adyuvante no opioides y anestesia regional puede llevar al consumo de opioides a cero.

PERCEPCION DEL DOLOR BAJO ANESTESIA

El concepto de dolor bajo anestesia ha sido cuestionado recientemente. En el paciente anestesiado es más correcto utilizar el término nocicepción, ya que el dolor requiere de un paciente conciente para percibirlo. En una persona conciente un estímulo nociceptivo resultará en respuestas hemodinámicas (taquicardia e hipertensión), ventilatorias (hiperventilación) y respuestas comportamentales además de discomfort. Bajo adecuada hipnosis (BIS 40-60) y parálisis, la taquicardia y la hipertensión serán los indicadores clínicos de inadecuada antinocicepción. Por lo tanto nuestro objetivo perioperatorio será la estabilidad hemodinámica. La conexión entre las vías ascendentes del dolor y las neuronas autonómicas en el centro vasomotor de la medula son la base del aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial ante estímulos nociceptivos.

El adecuado control de la hemodinamia no asegura que el paciente emergerá de la anestesia sin dolor, por lo que es igualmente importante manejar las vías nociceptivas así como las respuestas autonómicas. La nocicepción puede potencialmente inducir cambios en el sistema nervioso central incluyendo sensibilización. Este es el razonamiento para la utilización de adyuvantes durante la ALO.

MONITORIZACION DE LA NOCICEPCION BAJO ANESTESIA

Es difícil monitorizar la adecuada antinocicepción bajo anestesia. La profundidad anestésica no se correlaciona necesariamente con la antinocicepción. Para resolver este asunto se han estudiado parámetros derivados del funcionamiento del sistema nervioso autónomo más que el electroencefalograma. Ejemplos actuales incluyen: índice de analgesia-nocicepción, profundidad cardiovascular de analgesia o el índice de plétora quirúrgica. Estos intentan medir la antinocicepción usando índices del sistema nervioso autónomo.⁶ El índice de analgesia-nocicepción en un monitor de la actividad cardíaca vagal basado en la variación de la frecuencia cardíaca.

La profundidad cardiovascular de la analgesia usa los registros del electrocardiograma y la presión arterial no invasiva pero su uso se ve limitado en pacientes con arritmias o marcapasos o con el uso de drogas vasoactivas. El índice de plétora quirúrgica deriva de la pletismografía de la onda y los cambios en el intervalo R-R pero no es adecuado en estados de bajo volumen intravascular. Otros ejemplos incluyen mediciones de las pupilas. Experimentalmente se ha encontrado que el diámetro pupilar es sensible a los estímulos nociceptivos y este depende del sistema parasimpático. La dilatación de la pupila precede cualquier cambio hemodinámico ante estímulos nociceptivos bajo anestesia pero es difícil utilizarlo como un monitor continuo por el riesgo de infección de cornea o trauma. Un abordaje multi parámetros utilizando combinaciones de los elementos mencionados para cumplirían los requisitos para crear el índices como el de nivel de nocicepción este será superior en términos de sensibilidad y especificidad como índice de antinocicepción.

ES POSIBLE EVITAR LOS OPIOIDES INTRAOPERATORIOS?

La estabilidad hemodinámica con la analgesia opioide se alcanza bloqueando encefalinas, uno de los tantos transmisores de las vías del dolor. Muchos otros transmisores como el glutamato, noradrenalina, GABA, y serotonina están involucrados en la regulación de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, lo que abre la posibilidad de la utilización de otros agentes farmacológicos que actúan en las vías ascendentes y descendentes del dolor. Los analgésicos intraoperatorios no opioides y coadyuvantes como la lidocaína, alfa agonistas, beta bloqueantes, sulfato de magnesio, ketamina, dexametasona, gabapentinoides, antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol reducen el aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. La atenuación simpática puede alcanzarse por la acción directa de los alfa agonistas o los betabloqueantes e indirectamente por el sulfato de magnesio o la lidocaína. Dado que el dolor perioperatorio difiere mucho en términos de las características del dolor, sensibilidad individual y posibilidades de modificar las vías del dolor, es razonable pensar que un solo tipo de analgésico no será suficiente para todos los sitios desencadenantes de la nocicepción. Un abordaje multimodal apuntando a varios blancos en las vías del dolor con el uso de dos o más coadyuvantes no opioides debería tener efectos aditivos o sinérgicos, permitiendo la reducción de los efectos adversos de cada uno mientras se mantiene la estabilidad hemodinámica.

ANALGESIA LIBRE DE OPIOIDES

Un enfoque multimodal antinociceptivo se utiliza para alcanzar ALO. Los adyuvantes analgésicos no opioides más utilizados en ALO incluyen: lidocaina, alfa 2 agonistas, beta bloqueantes, Sulfato de Magnesio, Ketamina, Antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol (acetaminofeno). Varias combinaciones y dosis de estos adyuvantes se han probado en el mundo entero como parte de la ALO.⁸

Alfa 2 Agonistas

Los agonistas alfa 2 son agentes ideales para la ALO por sus características farmacológicas favorables que incluyen: sedación, hipnosis, ansiólisis, simpaticolisis y analgesia. Un meta análisis demostró que el uso sistémico perioperatorio de agentes agonistas alfa 2 disminuía la intensidad del dolor y el consumo de opioides sin prolongar el tiempo de recuperación. La dexmedetomidina conserva la permeabilidad de la vía aérea y la arquitectura normal del sueño. Tiene también propiedades broncodilatadoras. Carece de los efectos colaterales de los opioides como la depresión respiratoria, retención urinaria, prurito, íleo, y náuseas y vómitos postoperatorios y se ha reportado una disminución del 50% de los requerimientos perioperatorios de opioides.¹⁰ Ofrece mejor control de la frecuencia cardíaca perioperatoria y causa un aumento transitorio de la presión arterial seguido de un leve descenso de la misma hasta un 10% del valor basal.

Lidocaina

La lidocaina tiene efectos analgésicos, antiinflamatorios, efecto ahorrador de opioides y propiedades co-analgésicas. La regulación en menos de la degranulación de los neutrófilos se piensa que es el principal mecanismo antinociceptivo de la lidocaina más que sus propiedades bloqueantes de los canales de sodio. Muchos estudios controlados randomizados y revisiones sistemáticas han establecido que el uso perioperatorio de infusión intravenosa de lidocaina disminuye significativamente los requerimientos anestésicos y de opioides, disminuye la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios con un retorno más rápido de la función peristáltica mejorando la calidad de la recuperación.

Ketamina

Sabemos hoy que la ketamina tiene más mecanismos de acción que el bloqueo de los receptores N metil D aspartato. Disminuye los requerimientos de opioides y la incidencia de dolor postoperatorio crónico, siendo efectiva incluso en pacientes con altos requerimientos de opioides y dolor refractario a opioides. La ketamina y el magnesio pueden prevenir las variaciones hemodinámicas intraoperatorias y su combinación puede verse como complementaria para producir analgesia y estabilidad hemodinámica.¹²

Magnesio

El magnesio es también un bloqueante de canales NMDA sumado a sus efectos en las corrientes de calcio. El efecto antiinflamatorio y ahorrador de opioides lo ha hecho un

componente popular de la ALO. Es ampliamente utilizado para analgesia perioperatoria en bolo intravenoso de 30 a 50 mg/kg seguido de una infusión continua de 10 a 15 mg/kg/hr. 12 Tiene algunos efectos adversos como potenciación de la acción de los bloqueantes neuromuscular y los hipnóticos. Puede causar hipotensión secundaria a vasodilatación, lo que debe ser tenido en cuenta al usarlo en combinación con agonistas alfa 2 y propofol.

Bloqueantes Beta

Los bloqueantes beta son frecuentemente utilizados para atenuar las repuestas hemodinámicas no deseadas durante la cirugía y pueden utilizarse como coadyuvantes de la analgesia perioperatoria. El esmolol intraoperatorio ha reportado disminuir los requerimientos de opioides intra y postoperatorios facilitando el alta temprana.¹³ Sin embargo, el mecanismo exacto como ahorrador de opioide del esmolol es desconocido y no posee propiedades antinociceptivas.

Otros

Los gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) son bloqueantes indirectos de los canales de calcio. Son analgésicos comúnmente utilizados para el dolor neuropático. Su principal desventaja es la excesiva sedación postoperatoria en algunos pacientes.

La dexametasona tiene propiedades analgésicas en dosis mayores a 100 ug/kg además de su efecto antiemético y antiinflamatorio.

El paracetamol (acetaminofeno) tiene un perfil muy bueno de seguridad y se encontró que reduce la intensidad del dolor y los requerimientos de opioides cuando se utiliza como adyuvante. Se recomienda el uso regular de paracetamol como parte de la analgesia multimodal.

Anestesia Regional

Las técnicas regionales analgésicas incluyendo los bloqueos de nervios periféricos, bloqueos de planos faciales, bloqueos paravertebrales y sus variantes y los bloqueos neuroaxiales han sido incorporados en los protocolos de analgesia multimodal. Por ejemplo: la incorporación del bloqueo del plano transversal del abdomen (TAP) a los protocolos ERAS han demostrado disminuir los requerimientos de opioides postoperatorios y la estancia hospitalaria luego de cirugía abdominal. Muchos otros bloqueos de planos faciales como el serrato anterior, el erector de la espina y el cuadrado lumbar están ganando actualmente gran interés como herramientas analgésicas perioperatorias combinadas con anestesia general para evitar los opioides. Los bloqueos de nervios periféricos o la simple infiltración de la herida con anestésico local son altamente efectivos para la analgesia perioperatoria.

VENTAJAS DE LA ALO

La anestesia libre de opioides que evita la administración de estos por cualquier vía tiene ventajas específicas en un grupo seleccionado de pacientes como en los obesos, los portadores de apnea obstructiva del sueño, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, adicción aguda o crónica a los opioides, síndrome de dolor crónico regional complejo, así como en pacientes para cirugía oncológica bajo los protocolos ERAS.

Obesidad Mórbida y SAOS

El uso de opioides en los pacientes portadores de SAOS es un factor de riesgo conocido para desarrollar insuficiencia respiratoria hipercápnica en el postoperatorio en obesos mórbidos. Los problemas asociados a la obesidad mórbida como la reserva respiratoria disminuida, la disminución de la función de la musculatura respiratoria, el aumento de los requerimientos de oxígeno, y la asociación con SAOS e hipertensión pulmonar hacen a estos pacientes más vulnerables a los efectos adversos de los opioides. Evitar la depresión respiratoria y la obstrucción respiratoria es de suprema importancia en los obesos y por lo tanto evitar el uso de opioides. La ALO comenzó con los obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica. Del estudio de estos pacientes surgió que el uso de la dexmedetomidina era un agente ideal en este grupo de pacientes. La dexmedetomidina preserva la arquitectura normal del sueño y la permeabilidad de la vía aérea, lo que brinda seguridad a los pacientes y facilita el alta temprana en pacientes obesos.

Cirugía Oncológica

El periodo intraoperatorio es el más crucial del stress quirúrgico, la anestesia y otros factores perioperatorios afectan el pronóstico del cáncer estimulando el eje hipotálamo-hipofisario y el sistema nervioso simpático con la liberación de mediadores inmunosupresores. Estos mediadores promueven la proliferación de las células residuales tumorales las que quedan libres y se metastatizan, causando recurrencia oncológica. El uso perioperatorio de grandes dosis de opioides se asoció a recurrencia temprana en pacientes que se realizaban cirugía oncológica primaria.¹⁴ Se encontró que los opioides inhibían la inmunidad tanto celular como humoral, favoreciendo la angiogénesis y estimulando a las células tumorales in vitro.⁴ Suprimen las células natural killer, la producción de citoquinas y anticuerpos y la actividad fagocítica. Las actividades perioperatorias de las células natural killer tienen un rol crucial en los resultados de la cirugía oncológica primaria ya que son la primera defensa contra las células oncológicas. Se encontró que la supresión de las células natural killer inducida por opioides es más prolongada en el periodo perioperatorio. Es difícil predecir los efectos a largo plazo de las técnicas anestésicas o los agentes anestésicos en la cirugía oncológica con evidencia limitada disponible hasta ahora. Muchas variables asociadas se confunden como la biología celular del tumor, las transfusiones de sangre alogénicas, y la técnica quirúrgica hacen extremadamente difícil extraer conclusiones de la evidencia disponible sobre el papel de los opioides como inductores de metástasis.

Sin embargo, ya que se han reportado efectos deletéreos del uso de opioides como analgésicos, aun con la limitada evidencia, evitar el uso de estos podría ser de gran ayuda en los pacientes oncológicos. Un efecto beneficioso de evitar los opioides ha sido reportado para la cirugía de cáncer colorectal y de mama. Se necesitarán estudios de grandes resultados para establecer las definitivas ventajas del uso de ALO y anestesia regional en otras cirugías oncológicas.

ERAS Fast Traking

La minimización del uso de opioides es una de las piedras angulares de los protocolos ERAS. Los efectos adversos asociados al uso de opioides evitan la rápida recuperación y prolongan la estadía hospitalaria. Un abordaje multimodal proveyerá una buena calidad de analgesia y facilitará el alta temprana en días de internación. En una reciente revisión sistemática y metaanálisis de 23 estudios controlados randomizados que incluían 1304 pacientes los autores concluyeron que la anestesia basada en opioides no reduce el dolor postoperatorio o los requerimientos de opioides mientras que se asocia con mayor incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios lo que puede retrasar la recuperación postoperatoria y el alta.¹⁵

DESVENTAJAS DE LA ALO

Las drogas que componen la anestesia libre de opioides pueden tener efectos secundarios específicos. Los componentes individuales de la ALO multimodal deben ser seleccionados cuidadosamente basados en las características del paciente, individualidad familiar, disponibilidad y efectos adversos que puedan ocurrir. Los alfa 2 agonistas deben ser utilizados con extrema precaución en pacientes portadores de patología cardiovascular como bloqueos atrioventriculares y en pacientes añosos betabloqueados. Otras contraindicaciones relativas de la ALO es la estenosis coronaria crítica, los síndromes coronarios agudos, shock hipovolémico no corregido y disfunciones autonómicas. Existe el potencial riesgo de despertar intraoperatorio si no se usan adecuados hipnóticos. Hay una curva de aprendizaje para la realización de ALO y nuestra experiencia colectiva es limitada comparada con las técnicas “balanceadas” que incluyen opioides.

RESUMEN

Los problemas inherentes al uso de analgesia basada en opioides ha llevado a los clínicos a explorar nuevos horizontes de analgesia multimodal no opioide. Puede ser difícil evitar completamente el uso de opioides en todos los casos, pero la suma de analgesia multimodal no opioide y técnicas de analgesia regional pueden ayudar a disminuir los requerimientos de opioides. La ALO multimodal debe ser considerada de primera elección siempre que sea posible y reservar el uso de opioides como fármacos de rescate. Incluso estando indicados, el uso de los opioides perioperatorios debe limitarse a la menor dosis posible.

En conclusión, la ALO surge como una alternativa factible y segura a la anestesia general convencional basada en opioides en grupos selectos de pacientes. El ratio riesgo beneficio de la ALO debe considerarse individualmente. Los variados protocolos de ALO probados en todo el mundo necesitan perfeccionarse y deberán estudiarse más las potenciales interacciones de los componentes individuales. Se está explorando la posibilidad de contar una herramienta de monitorización confiable para la antinocicepción intraoperatoria.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Thorell A, MacCormick AD, Awad S, Reynolds N, Roulin D, Demartines N, Vignaud M, Alvarez A, Singh PM, Lobo DN. Guidelines for perioperative care in bariatric surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. *World J Surg.* 2016;40(9):2065-2083.
2. Tan M, Law LSC, Gan TJ. Optimizing pain management to facilitate Enhanced Recovery After Surgery pathways. *Can J Anesth.* 2015;62(2):203-218.
3. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2014;112(6):991-1004.
4. Byrne K, Levins KJ, Buggy DJ. Can anesthetic-analgesic technique during primary cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Can J Anaesth.* 2016;63(2):184-192.
5. Murthy VH. Ending the opioid epidemic—a call to action. *N Engl J Med.* 2016;375(25):2413-2415.
6. Cividjian A, Petitjeans F, Liu N, Ghignone M, de Kock M, Quintin L. Do we feel pain during anesthesia? A critical review on surgery-evoked circulatory changes and pain perception. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(4):445-467.
7. Edry R, Recea V, Dikust Y, Sessler DI. Preliminary intraoperative validation of the nociception level index: a noninvasive nociception monitor. *Anesthesiology.* 2016;125(1):193-203.
8. Mauermann E, Ruppen W, Bandschapp O. Different protocols used today to achieve total opioid-free general anesthesia without locoregional blocks. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(4):533-545.
9. Blandszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramer MR. Effect of perioperative systemic α_2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2012;116(6):1312-1322.
10. Arain SR, Ruehlw RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg.* 2004;98(1):153-158.
11. Vigneault L, Turgeon AF, Cote D, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Can J Anesth.* 2011;58(1):22-37.
12. Forget P, Cata J. Stable anesthesia with alternative to opioids: are ketamine and magnesium helpful in stabilizing hemodynamics during surgery? A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(4):523-531.
13. Collard V, Mistraletti G, Taqi A, Asenjo JF, Feldman LS, Fried GM, Carli F. Intraoperative esmolol infusion in the absence of opioids spares postoperative

fentanyl in patients undergoing ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg.* 2007;105(5):1255-1262.

14. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology.* 2006;105(4):660-664.
15. Frauenknecht J, Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia.* 2019;74(5):651-662.