



Manejo del Dolor Perioperatorio

Aviani Viviana

Passadore María Eugenia

Vaula Liliana



ALTO!
ANALGESIA MULTIMODAL SEGURA
Manejo del Dolor Perioperatorio

Curso Teórico-Práctico Avanzado para Anestesiólogos

4ta Edición

2019

*“Año mundial contra el Dolor en
los más Vulnerables”*

Autoras:

Aviani Viviana. Rosario, Santa Fe, Argentina.

Especialista Universitaria en Anestesiología, Universidad Nacional de Rosario (UNR).

Experta en Dolor y Cuidados Paliativos. Fundación Dolor, AAARBA – Universidad de Buenos Aires.

Docente de la Carrera de Posgrado de Especialización en Anestesiología, UNR.

Instructora de residentes de Anestesiología del Hospital Escuela Eva Perón - Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina.

Instructora de residentes de Anestesiología del Hospital Víctor J. Vilela - Rosario, Santa Fe, Argentina.

Instructora Essential Pain Management (EPM), World Federation of Societies of Anaesthesiologists, (WFSA).

Passadore María Eugenia. Córdoba, Córdoba, Argentina.

Anestesióloga Universitaria, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Experta en Dolor y Cuidados Paliativos. Fundación Dolor, AAARBA – UBA.

Coordinadora del Programa de Dolor Agudo Postoperatorio del Hospital Privado Universitario de Córdoba.

Instructora de residentes de Anestesiología del Hospital Privado Universitario de Córdoba.

Instructora Essential Pain Management (EPM), World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WFSA).

Vaula Liliana. Rosario, Santa Fe, Argentina.

Especialista Universitaria en Anestesiología, Universidad Nacional de Rosario (UNR).

Especialista en Medicina de Emergencia y Desastres. Colegio de Médicos de la Provincia de Santa Fe, Segunda Circunscripción.

Experta en Dolor y Cuidados Paliativos. Fundación Dolor, AAARBA – Universidad de Buenos Aires.

Docente de la Carrera de Posgrado de Especialización en Anestesiología, UNR.

Instructora de Concurrentes de Clínica Médica del hospital SAMCO Villa Constitución "Dr. Juan Milich".

Instructora Primary Trauma Care (PTC), World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WFSA).

Revisores:

Dra. Elena Català i Puigbò, España

Direcció de la Unitat de Dolor.

Consultor Senior del Servei d'Anestesiologia.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Professora Associada de Anestesiologia i Dolor. UAB.

Dr. Fernando Cerveró, Reino Unido

Doctor en Medicina. Univ. Complutense, Madrid.

Doctor en Ciencias. Univ. de Edimburgo, UK.

Profesor Emérito. Universidad McGill, Montreal.

Profesor Honorario. Universidad de Bristol, UK.

Doctor Honoris Causa por la Universidad Rey Juan Carlos de Madrid (2012).

Doctor Honoris Causa por la Universidad de Cádiz (2012).

Ex-Presidente de la IASP (International Association for the Study of Pain) (2012-2014).

Dr. Roberto Coll Loha, Argentina

Especialista Universitario en Anestesiología, Universidad Nacional de Cuyo.

Experto en Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos. UBA - AAARBA.

Especialista en Docencia Universitaria, Universidad Nacional de Cuyo.

Coordinador de la Unidad de Dolor Agudo Pediátrico, Servicio de Anestesiología, Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti, Mendoza, Argentina.

Colaborador del Grupo de Investigación del Laboratorio de Farmacología Celular (Dir. Dra. Alicia Penissi). Instituto de Histología y Embriología "Dr. Mario H. Burgos" (IHEM-CONICET), Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo.

Director del Curso Universitario de Anestesiología, Universidad Nacional de Cuyo.

Docente de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad del Aconcagua.

Dr. José Luis Furno, Argentina

Anestesiólogo del Sanatorio Mapaci. Rosario, Santa Fe, Argentina.

Miembro de LASRA Argentina.

Instructor, Servicio de Anestesiología del Hospital Escuela Eva Perón - Granadero Baigorria, Santa fe, Argentina.

Docente de Anestesia Regional en la Carrera Posgrado de Especialización en Anestesiología. Universidad Nacional de Rosario.

Dra. Carolina Haylock Loor, Honduras

Anestesióloga Intensivista.

Medico intervencionista del dolor.

Unidad Intervencionista del Dolor UNID #209, Hospital del Valle, San Pedro Sula, Honduras.

Presidente de la Sociedad Hondureña de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor.

Presidente del capítulo Noroeste de la Sociedad Hondureña para el Estudio y Tratamiento del Dolor.

Miembro del Subcomité EPM (Manejo Esencial del Dolor) de Australia y el Colegio de Anestésistas de Nueva Zelanda.

Dra. Jannicke Mellin Olsen, Noruega

Actual Presidente Electa de la WFSA (World Federation of Societies of Anaesthesiologists).

Anestesióloga del Hospital de Bærum, Noruega.

Ex-presidente de la Junta Europea de Anestesiología / UEMS, *donde dirigió el proceso de desarrollo de la Declaración de Helsinki de Seguridad de los Pacientes en Anestesiología.*

Secretaria de la ESA (Sociedad Europea de Anestesiología).

Dr. Luis Torres Morera, España

Profesor Titular de Anestesia de la Universidad de Cádiz.

Jefe de Servicio de Anestesia-Reanimación y Tratamiento del Dolor.

Director de la UGC Anestesia-Reanimación.

Delegado de Ciencias de la Salud para el Hospital Puerta del Mar.

Presidente de la Asociación Andaluza del dolor.

Director de la Revista de la Sociedad Española del Dolor.

Subdirector de la Cátedra del Dolor Fundación Grunenthal- Universidad de Cádiz.

Dr. Narinder Rawal, Suecia

MD, Ph.D., FRCA (Hon), EDRA.

Professor.

Department of Anaesthesiology and Intensive Care.

Örebro University; 701 85 Örebro. Sweden

©Alto! *Analgesia Multimodal Segura*, por Viviana Aviani, María Eugenia Passadore y Liliana Vaula está protegido por los derechos de propiedad intelectual bajo el número de registro RL 201802829665.

Cualquier uso fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento de las autoras, es ilegal.

Se utilizará con libertad dentro de los programas educativos que proponga y le sea útil a la comunidad anestesiológica, aunque ninguna parte de este trabajo puede ser procesada, traducida, reproducida o distribuida en cualquier forma (fotocopia o cualquier otra técnica) con fines de lucro.

Título: Alto! Analgesia Multimodal Segura

Subtítulo: Manejo del Dolor Perioperatorio

Febrero, 2019.

Las autoras han incorporado información relativa a los fármacos, su posología y asociaciones de acuerdo con las recomendaciones vigentes y los protocolos utilizados en su práctica clínica. El manual puede contener errores y discrepancias con la farmacopea propia de cada país. Por lo tanto, se recomienda al anestesiólogo participante que a la hora de indicar lo haga acorde a su juicio crítico y al medio donde ejerce.

Conflicto de Intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A nuestros hijos, en primer lugar, quienes fueron parte de este proyecto, acompañando desde adentro cada paso y cada logro, regalándonos su tiempo. ¡Gracias Nacho, Flor, Juan Manuel, Gonzalo, Pipe, María, Juani, Guille, Emi y Juancito!

A los Doctores Néstor Galván, Guillermo Paladini y Horacio Bonchini, quienes nos escucharon, sostuvieron, aconsejaron y acompañaron con amor en este camino. En ellos encontramos apoyo cuando todo estuvo difícil.

A nuestros amigos, los Doctores Dolores Mohando, Mariano Dobranki, y Luis Lucero Capriz, los primeros instructores, por sumarse a nuestra labor y confiar en nosotras.

A nuestras familias y amigos. A nuestros compañeros de trabajo.

A los revisores, colegas reconocidos que aceptaron desinteresadamente la compleja tarea de revisar los contenidos teóricos de este curso. Gracias a todos y especialmente a la Dra. Carolina Haylock Loo por su apoyo y palabras de aliento.

Al Doctor Martín Segalotti, por apoyar de manera incondicional este proyecto.

A los Doctores John Béjar, Matías Vacari, y Heber Escudero por acompañarnos en la gestión.

A la Dra. Perla Weissbrod y al Dr. Roberto Sabino. ¡Gracias por sus consejos!

A nuestras instituciones ARA y ADAARC.

***Dedicado a todos nuestros pacientes
Ubuntu!***

*“No puede haber sino borradores.
El concepto de texto definitivo es patrimonio de la religión o del cansancio”
Jorge Luis Borges*

Prólogo

En la era de los Objetivos del Desarrollo Sostenible propuestos por la ONU y sus metas para alcanzarlos en el 2030, las iniciativas dirigidas a lograr esos propósitos involucran esfuerzos del mundo entero y protagonistas de todas las áreas y niveles, incluida la salud. El dolor es un problema de salud pública mundial y su alivio un derecho humano. Así se puso de manifiesto, cuando en septiembre del 2008, la OMS anunciara la situación global de la poca o nula accesibilidad de las alternativas para aliviar el dolor moderado a severo en el 80% de la población mundial. Con más ahínco desde entonces han sido múltiples los agentes de cambio que han dicho un *¡Alto al dolor!* plantándole cara a este reto y desarrollando estrategias que abordan esta gran problemática.

En el 2017 la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), promulgó la importancia de trabajar en contra del ***Dolor después de la cirugía*** y lo propuso como tema de ese año con el fin de *difundir* información en todo el mundo sobre el dolor después de la cirugía, *educar* a los investigadores del dolor así como a los profesionales de la salud que ven los problemas asociados con dicho dolor de primera mano en sus interacciones con los pacientes, *aumentar* la conciencia sobre el dolor posquirúrgico entre los funcionarios públicos, entre los miembros de los medios de comunicación y el público en general, *alentar* a los líderes gubernamentales, a las organizaciones de atención de la salud y a otros a *respaldar* políticas que den como resultado una mejor gestión del dolor después de la cirugía. Luego, en el 2018, con el propósito de cerrar la circularidad de la problemática que plantea cualquier tipo de dolor, la IASP anuncia el Año Mundial para la **Excelencia en la Educación del Dolor**, colocándonos en una perspectiva más completa e integral, "cerrando la brecha entre el conocimiento y la práctica" con respecto al tema. Su objetivo es hacer una diferencia en varias esferas: educación tanto *pública* como *gubernamental*, educación al *paciente*, educación al *personal sanitario*, y, por último, pero no por ello menos importante, la *investigación* de la educación en dolor.

Y a este esfuerzo por el bien común se unen las Dras. *Vivi Aviani, Mauge Passadore y Lili Vaula*, anestesiólogas argentinas, que, con gran profesionalidad, entusiasmo y resiliencia, diseñan para anestesiólogos, el **Curso Teórico-Práctico "Alto! Analgesia Multimodal Segura"**. Este libro desglosa con personalidad los módulos del curso, enfocándose en el manejo del dolor postoperatorio de manera actualizada y científica, buscando lo óptimo en la transversalidad entre los tipos de intervenciones quirúrgicas, situaciones de mayor vulnerabilidad, posibles complicaciones, el potencial de cronicidad y el manejo en poblaciones especiales. También en el libro, las autoras nos conducen a la detección de barreras locales e internacionales que obstaculizan el manejo adecuado del dolor postoperatorio, y proponen formas de abordar dichos retos, aportando criterios claros para buscar soluciones más allá de una terapéutica multimodal. Desde Argentina para el mundo, las autoras nos dan a todos, un ejemplo digno de emular.

Dra. Carolina Haylock Loor, Febrero 2018

Contenido	Página
Capítulo 1. Alto! Analgesia Multimodal Segura.	13
Capítulo 2. Analgesia Perioperatoria Inadecuada. Daños Colaterales.	18
Capítulo 3. Bases Neurofisiológicas del Dolor Postoperatorio.	24
Capítulo 4. Recursos Farmacológicos Actuales.	43
Capítulo 5. Gestionando el Riesgo	78
Capítulo 6. Analgesia Multimodal Segura.	100
Capítulo 7. Evaluación y Registro del Dolor.	108
Capítulo 8. Analgesia Multimodal Segura Sistémica.	120
Capítulo 9. Analgesia Multimodal Segura Basada en Bloqueos Regionales.	145
Capítulo 10. Hiperalgnesia Inducida por Opioides.	164
Capítulo 11. Analgesia Multimodal Segura en el paciente Tolerante a Opioides	170
Capítulo 12. Analgesia Multimodal Segura en el paciente Pediátrico	180
Capítulo 13. Analgesia Multimodal Segura en la paciente Obstétrica.	198
Capítulo 14. Analgesia Multimodal Segura en el paciente Adulto Mayor.	213
Capítulo 15. Seguridad en Analgesia Multimodal Perioperatoria.	228

CAPÍTULO 1

ALTO! ANALGESIA MULTIMODAL SEGURA. INTRODUCCIÓN

El trauma quirúrgico es causante de estrés perioperatorio, una respuesta neuroinmunoendócrina de magnitud tal que, si no ocurre en condiciones controladas, puede conducir a falla orgánica múltiple.

El dolor postoperatorio es causa de numerosas y variadas complicaciones agudas, a la vez que detona la sensibilización central, capaz de generar Dolor Crónico Postoperatorio.

En nuestros días se realizan cerca de 300 millones de cirugías por año alrededor del mundo. La cirugía resuelve numerosas patologías y, como sostiene la Organización Mundial de la Salud (OMS), ésta es una Estrategia de Salud Pública en sí misma.

Todo parece indicar que el número de procedimientos quirúrgicos continuará en aumento debido a varias razones: el cambio en las pirámides poblacionales, mayor cantidad de adultos mayores con patologías de resolución quirúrgica; aumento del trauma; aumento de los procesos oncológicos, aumento de procedimientos en cirugía plástica, entre otros.

Esta elevada cifra de cirugías se vuelve crítica cuando reparamos en el hecho de que:

- ***El 50 % de todos los pacientes operados presentará Dolor Agudo Postoperatorio moderado a severo.***
- ***El 20 % de estos pacientes podrá evolucionar hacia un Dolor Crónico Postoperatorio.***

Datos avalados por la Asociación Internacional para el estudio del Dolor (IASP) en sus informes del año 2017 y 2018, en los cuales queda claro además que los niños sometidos a toracotomías y cirugías de columna también presentan una prevalencia de cronicidad del 20%.

Podemos inferir el alto impacto que tiene el dolor postoperatorio y entender que la situación actual "es preocupante". Las cifras epidemiológicas de incidencia y prevalencia nos enfrentan a un claro problema de Salud Pública.

Estamos, además, ante un grave problema ético desde el momento en que la accesibilidad al tratamiento del dolor es un Derecho Humano Básico, contemplado dentro del *Derecho a la Salud*. (Declaración de Montreal, 2010).

Es nuestro deber y responsabilidad garantizar su tratamiento y abordaje adecuado.

Desde hace tiempo, innumerables instituciones y organizaciones en diferentes países, se han abocado a investigar y desarrollar mecanismos, programas y estudios, para enfrentar

el flagelo del dolor postoperatorio, que atenta, en la etapa aguda, contra la recuperación del paciente quirúrgico y aumenta su morbi-mortalidad.

Décadas atrás el dolor postoperatorio era algo inevitable que debía soportar el enfermo, y el Dolor Postoperatorio Crónico ni siquiera era tomado en consideración. Hoy, el Comité de Revisión de la “Clasificación Internacional de las Enfermedades” (CIE11) de la OMS logra, al fin, que a partir de febrero de este año 2019, el Dolor Crónico Postoperatorio figure en esta clasificación como una enfermedad en sí misma. Lo cual representa un gran avance.

***Como Anestesiólogos participamos desde el inicio
en la evolución natural de esta enfermedad.***

El crecimiento de la especialidad ha sido tal, que los Servicios de Anestesiología han mutado favorablemente hasta convertirse en “**Servicios de Medicina Perioperatoria**”. Hoy, dentro de las instituciones ocupamos un rol central en la atención del paciente quirúrgico. Debemos ser conscientes de que participamos y estamos comprometidos de un modo transversal en el proceso salud-enfermedad del paciente quirúrgico.

El siglo XXI nos encuentra, entonces ante un gran desafío como anestesiólogos:

- Participando de la realización de un número de procedimientos en exponencial aumento,
- Garantizando todo el tiempo calidad de la atención en nuestra prestación.

Entendiendo a la calidad como *“aquella en la que las actuaciones profesionales y la atención permanente al enfermo se desarrollan conforme a los más precisos y actualizados conocimientos científicos, su correcta aplicación práctica y con un trato personal considerado”*.

Calidad Intrínseca desde lo científico - técnico por un lado, el "saber hacer", realizando las tareas necesarias de la mejor manera posible actuando con idoneidad.

Calidad Extrínseca entendida como aquella percibida por el paciente, que brinda resultados y satisfacción por la atención médica recibida.

***Es fundamental garantizar La Seguridad
como estándar de Calidad en la prestación anestésica.***

El porcentaje de pacientes con dolor postoperatorio es un indicador de proceso y resultado valioso, que demuestra cómo funciona el proceso de atención. Evalúa calidad en la prestación, eficacia y eficiencia. Sería muy importante que logremos desarrollar indicadores específicos y sensibles del manejo del dolor perioperatorio en todo el proceso de atención.

Nuestra meta como anestesiólogos debería ser lograr un adecuado control del dolor postoperatorio sin poner en riesgo la vida del paciente.

Debemos garantizar La Seguridad en la Estrategia Analgésica.

La Declaración de Helsinki sobre la seguridad del paciente en Anestesiología del año 2010 marcó un camino a seguir para promover cuidados perioperatorios seguros. La República Argentina adhiere a la misma en el año 2012.

En ella se proclama que ***"los pacientes tienen derecho a esperar a estar seguros y protegidos durante su proceso asistencial y la anestesiología tiene un papel clave para mejorar la seguridad perioperatoria del paciente."***

Esta Declaración es una más de tantas declaraciones internacionales vinculantes que bregan por el derecho a la salud, el tratamiento del dolor y, en definitiva, por los Derechos Humanos. Sin olvidar los retos mundiales de la Organización Mundial de la salud (OMS) en su alianza por la seguridad del paciente.

El Sistema Español de Notificación en Seguridad en Anestesia y Reanimación (SENSAR) adhiere a este movimiento y acuña una frase tan atinada como:

"La seguridad en anestesia salva vidas".

La IASP, que cada año dedica campañas y esfuerzos para luchar contra algún tipo específico de dolor, decidió que el **2017** fuese ***"el Año Contra el Dolor Después de la Cirugía"***; el **2018** ***"el Año Global para la Excelencia en la Educación del Dolor"***, cerrando la brecha entre el conocimiento y la práctica; y durante este año **2019**, dedicará sus esfuerzos al estudio del dolor en pacientes vulnerables. Otra arista que nos ocupa ya que las ciencias de la salud se dedican mucho más a la determinación del riesgo propia del enfoque positivista, que a la búsqueda o explicación de las causas sociales que hacen a las personas y poblaciones vulnerables.

A estos desafíos queremos sumarnos. Hacer nuestro aporte, desde la comunidad anestesiológica de la República Argentina, con la presentación y puesta en marcha de **"Alto! Analgesia Multimodal Segura", para el manejo del Dolor Perioperatorio.**

Este curso teórico-práctico avanzado para anestesiólogos intenta apoyar la tarea en quirófano, la que realizamos cada uno de nosotros, independientemente del servicio en el cuál estemos trabajando, institución pública o privada, bajo un sistema de salud único o fragmentado, en un país emergente o desarrollado. ***El dolor postoperatorio nos atraviesa a todos.***

Queremos colaborar para cambiar el paradigma. Cambiar de paradigma es evolucionar. Aprender a gestionar nuestro propio trabajo, a gestionar el riesgo, entendiendo a la gestión como la capacidad de transformar los objetivos en resultados.

Queremos motivar a nuestros colegas para tener una actitud pro-activa no sólo para detectar problemas y solucionarlos sino también, para evitar que ocurran.

Nuestra propuesta es:

Planificar, desde el conocimiento, una estrategia analgésica multimodal perioperatoria, ininterrumpida, secuencial y segura como primera medida, alcanzar la destreza y habilidad suficientes para ponerla en práctica.

Utilizar protocolos, consentimiento informado, folletos informativos para que el paciente conozca su derecho a recibir tratamiento analgésico, y obtenga la información suficiente que le permita participar activamente en la elección y puesta en marcha de la estrategia analgésica.

Tener presente siempre, durante toda nuestra intervención, la vigilancia y el monitoreo adecuado.

Debemos reconocer que el error siempre acecha nuestro trabajo, que somos anestesiólogos, somos médicos, pero antes que nada somos seres humanos pasibles de cometer errores. Siempre en nuestra práctica médica acecha la incertidumbre.

Por esto es fundamental desarrollar el juicio crítico, para que ante los eventos adversos la toma de decisiones sea rápida y adecuada.

El manejo adecuado del dolor postoperatorio debe ser una "visión compartida" de todos los profesionales de la salud.

"Involucrar al paciente", una meta.

"Evitar daños colaterales", un desafío.

¡Alto! Deténgase, el dolor postoperatorio existe y es una pandemia.

La evidencia actual indica que la **Analgesia Multimodal Perioperatoria** sería la mejor opción que podemos ofrecerle al paciente quirúrgico, para evitar y/o controlar adecuadamente el Dolor Agudo Postoperatorio y sus complicaciones, y también para evitar que se desarrollen y auto - perpetúen los mecanismos que van a determinar que el dolor postoperatorio se cronifique y pase a ser un verdadero sufrimiento para nuestros pacientes afectando su calidad de vida.

Pero la realidad y la evidencia también señalan que con un plan de Analgesia multimodal solamente no es suficiente. Está demostrado que los profesionales de la salud subestimamos el dolor de nuestros pacientes, que no se aplican los protocolos como deberían, que hay falta de planificación y organización en las instituciones, que faltan Unidades de Dolor agudo y Servicios de dolor con un compromiso de trabajo interprofesional estrecho.

Las UDAs se vuelven, cada vez, una realidad más cercana!

No dejemos pasar esta oportunidad de ser protagonistas, de gestionar y ser responsables de estas Unidades de Dolor. Analgesia Multimodal Segura!, segura, porque no sólo queremos garantizar la disminución de efectos indeseables y eventos críticos, sino que pretendemos que se aplique siempre, que se articulen los mecanismos necesarios para que el paciente siempre reciba el mejor plan analgésico posible, en el momento oportuno.

Alto! Preste atención: Analgesia Multimodal Segura.

Trabajemos juntos para lograrlo.

CAPÍTULO 2

ANALGESIA PERIOPERATORIA INADECUADA. DAÑOS COLATERALES

Revisado por Dr. Luis Torres Morera

Tras cualquier procedimiento quirúrgico, de no haber una estrategia analgésica adecuada, el resultado será la instauración de un Dolor Agudo Postoperatorio, el cual va a exacerbar la respuesta neuroinmunoendócrina ocasionada por el estrés del trauma quirúrgico.

Se van a originar numerosas complicaciones agudas, así como sensibilización del sistema nervioso y la posibilidad de desarrollar un dolor crónico. El dolor postoperatorio representa la fase inicial de un proceso que puede convertirse en persistente y progresivo. Su intensidad tiende a disminuir con el paso de los primeros días y semanas de forma simultánea a la reparación tisular. Sin embargo, no siempre es así.

El proceso inflamatorio es útil y necesario en cambio el dolor postoperatorio no lo es.

"El dolor postoperatorio es iatrogénico"

La analgesia perioperatoria, bajo determinadas circunstancias, puede ser INADECUADA debido a:

- Un plan analgésico insuficiente o ausente.
- Aparición de efectos adversos de los fármacos y/o técnicas utilizadas.
- Ocurrencia de eventos adversos secundarios a errores sanitarios.

Entendiendo al **Error Sanitario**, como aquél incidente producto de "fallas del sistema" multicausal, atendiendo a la *Teoría del Error de Reason*. Resultaría imposible mejorar la seguridad sin conocer en profundidad los mecanismos del error.

Esto da lugar a la aparición de Dolor Postoperatorio y/o de Eventos Críticos que aumentarán la morbimortalidad del paciente quirúrgico.

***"La analgesia perioperatoria inadecuada
provoca daños colaterales"***

La incidencia y prevalencia del Dolor Postoperatorio tiene un alto impacto epidemiológico a nivel individual, institucional y en salud pública.

- **Impacto a nivel individual**

El dolor perioperatorio provoca complicaciones que aumentan la morbimortalidad. Muchas de ellas suceden en el postoperatorio inmediato y otras ocurren a largo plazo.

En el postoperatorio inmediato:

A nivel Respiratorio: el dolor lleva al paciente a respirar superficialmente y a impedir que tosa con efectividad, más aún en el caso de procedimientos tóraco-abdominales. Esto conduce a una disminución del Volumen Corriente, Ventilación Alveolar, Capacidad Vital y Capacidad Residual Funcional que, asociados a un aclaramiento bronquial inefectivo favorecerá la aparición de atelectasias y procesos bronco-neumónicos.

A nivel Cardiovascular: un dolor no controlado, y la angustia que éste genera, van a determinar hiperactividad simpática, un aumento de la Presión Arterial, de la Resistencia Vascul ar Periférica y del Gasto Cardíaco. En aquellos pacientes susceptibles favorecerá el desbalance entre la oferta y el consumo miocárdico de oxígeno con el consiguiente riesgo de complicaciones isquémicas. Deuda de oxígeno.

A nivel Circulatorio Periférico: el dolor lleva al paciente a la inmovilidad y a la postración, dificultando la deambulación precoz, lo que favorece el éstasis venoso en los miembros inferiores. Esto, sumado al estado de *hipercoagulabilidad* que también deviene de la respuesta de estrés, puede desencadenar, en pacientes predispuestos, Trombosis Venosa Profunda y Trombo-embolismo Pulmonar como complicación extrema.

A nivel del Sistema Somatosensorial: se produce **Sensibilización Periférica y Central**, cuya expresión clínica serán: hiperalgesia primaria y secundaria, y alodinia, lo que también predispondrá a la inmovilización del paciente.

A nivel Gastrointestinal: por hiperactividad simpática, aumentan las secreciones gastrointestinales y el tono del músculo liso; y disminuye el peristaltismo, agravando el íleo postquirúrgico.

A nivel Urinario: por hiperactividad simpática aumenta el tono de los esfínteres conduciendo a la retención urinaria.

A nivel Músculoesquelético: el dolor lleva al paciente a buscar posiciones antálgicas, produciéndose espasmos musculares, contracturas, síndrome miofascial y por lo tanto más dolor, iniciándose así un círculo vicioso de retroalimentación positiva.

Cicatrización: la disminución de la circulación periférica y la hipoperfusión tisular, consecuencias de un tono adrenérgico aumentado, conducen a una cicatrización deficiente.

Alteraciones neuroendócrinas: la hiperactividad simpática eleva el cortisol, produce hiperglicemia y aumenta el catabolismo proteico.

Inmunodepresión: consecuencia de la activación exagerada y persistente de la respuesta de estrés, lo que potencia el riesgo de infecciones.

Trastornos de la Afectividad: el dolor provoca ansiedad, miedo anticipatorio, crisis de angustia, fobias, catastrofismo y favorece la precipitación de patologías psiquiátricas previas.

Si frente al trauma quirúrgico no se logra controlar el dolor perioperatorio del paciente, ni tampoco el miedo y la ansiedad, se instala finalmente un circuito de retroalimentación positiva entre el dolor y la respuesta al estrés neuroinmunoendócrino. Este *estrés perioperatorio*, determina una hiperactividad simpática que cursará en pacientes predispuestos, con taquicardia e hipertensión, vasoconstricción sistémica y coronaria. Se instala por mecanismos similares un estado de hipercoagulabilidad e inmunodepresión. La inmovilidad concurre favoreciendo éstasis venosa y atelectasias. Existe un aumento del consumo y de la deuda de Oxígeno y, en casos extremos, Falla Orgánica Múltiple con aumento de la mortalidad.

A largo plazo:

Superada la fase aguda, puede desarrollarse Dolor Crónico Postoperatorio que es consecuencia de una respuesta errónea de la plasticidad neural.

La plasticidad neural es la capacidad del Sistema Nervioso de reorganizar las vías neurales basado en las experiencias nuevas, y debería ser una respuesta de adaptación.

El Dolor Crónico Postoperatorio resulta ser una respuesta maladaptativa.

El estímulo nociceptivo intenso o persistente desencadena y sostiene la Sensibilización Periférica y Central. Estos **mecanismos neuronales** de hiperexcitabilidad y otros, tales como desinhibición, facilitación de vías descendentes y Potenciación a Largo Plazo (LTP), sumados a **mecanismos gliales**, conducen a una reorganización neural tal que constituye una respuesta de neuroplasticidad maladaptativa.

"Pareciera ser que la activación de las células gliales y las interacciones neurogliales serían probables mecanismos claves para el desarrollo y mantenimiento del dolor crónico"

"Las células gliales escuchan y les hablan a las neuronas"

Un sistema nervioso central sensibilizado puede cambiar, amplificar y/o distorsionarla señal dolorosa de manera persistente.

El Dolor Crónico Postoperatorio determina en el paciente deterioro de su capacidad funcional y calidad de vida. Aparecen trastornos de ansiedad, depresión e insomnio. Su vida social se altera y muchas veces pierde su trabajo.

Los pacientes realizan numerosas consultas médicas, muchas veces no son abordados de manera interdisciplinaria, son polimedicados y se automedican. No resuelven su problema, corren el riesgo de la toxicidad por fármacos y malgastan su dinero.

Son pacientes que a su dolor físico le suman el componente emocional y afectivo padeciendo un dolor total.

"El Dolor Postoperatorio Crónico pasa a ser una enfermedad en sí misma"

- **Impacto a nivel institucional**

El sufrimiento físico y emocional del paciente desencadenará el reclamo consiguiente por parte de la familia, generando una mayor presión para el equipo sanitario.

A su vez, la necesidad de tratar las complicaciones prolonga la estancia hospitalaria y aumenta los costos sanitarios.

Todo redunda en un mayor gasto, mayor riesgo de demanda judicial y disminuye la calidad en las prestaciones.

La existencia de Dolor Postoperatorio instala en la comunidad una imagen negativa de los Servicios de Anestesiología y en definitiva de las Instituciones de Salud.

Luego del alta hospitalaria, el paciente deambula entre profesionales de distintas especialidades, espontáneamente o por derivaciones, quienes a su vez solicitan numerosos y repetidos estudios complementarios. Reciben en consecuencia múltiples y costosos tratamientos de efectividad variable.

***"Es imperativo el abordaje interdisciplinario
de estos pacientes"***

Siendo el ámbito ideal para abordar estos pacientes las Unidades de Dolor gestadas a partir del Servicio de Anestesiología.

- **Impacto en salud Pública**

Las cifras de incidencia y prevalencia hablan por sí solas del alto impacto epidemiológico que representa el dolor postoperatorio para los países de todo el mundo. Con diferencias en más o en menos,

"...es un problema de todos"

Aproximadamente, el 50 % de los pacientes intervenidos quirúrgicamente tiene dolor moderado a severo. Y a pesar de que la evidencia y las guías internacionales lo recomiendan: no siempre se lleva a cabo un **Plan de Analgesia Multimodal**. Esto parece indicar que somos *los Anestesiólogos* quienes debemos tener una actitud proactiva.

Dejado a su evolución natural el dolor postoperatorio puede pasar a la cronicidad determinando en el paciente una nueva entidad, donde el dolor físico se vuelve sólo una parte de un entramado círculo de difícil solución.

Son pacientes con lenta recuperación y que deben recibir tratamientos por complicaciones agudas y crónicas. Es lenta la reinserción laboral y familiar. Lento y traumático el retorno a la vida habitual, lo cual impacta en las comunidades. Los países ven afectada su productividad con alto impacto socio-económico. Surge la necesidad entonces de planificar Unidades de Dolor.

"El Estado debe garantizar la atención médica de estos pacientes"

La prevalencia es la medida de frecuencia de mayor utilidad cuando se habla de enfermedad crónica en Salud Pública, ya que permite estimar necesidades asistenciales y planificar servicios sanitarios.

La prevalencia del Dolor Postoperatorio Crónico en el mundo es del 20% y se asemeja a la del Dolor Crónico de otras causas, oncológico y no oncológico. Siendo en Europa del 20% y en Canadá del 25%.

El Problema de Salud Pública: Cerca del 20% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente que presentaron dolor agudo postoperatorio moderado a severo padecen Dolor Crónico Postoperatorio.

La respuesta ideal: ¡Prevención Primaria!

Actores responsables: El anestesiólogo y el equipo de salud.

Según la evidencia actual, la herramienta válida para evitar el Dolor Agudo Postoperatorio y prevenir así el desarrollo de Dolor Crónico Postoperatorio es a través de una ESTRATEGIA ANALGÉSICA MULTIMODAL PERIOPERATORIA.

Es decir, una estrategia que genere:

- Menos complicaciones postoperatorias.
- Menor morbi-mortalidad.
- Disminución de la estancia hospitalaria.
- Menor gasto en Salud.
- Menor demanda judicial.
- Calidad en la atención. Satisfacción de los pacientes.
- Menor riesgo de cronicidad.

"El paciente retorna así, pronto a su vida habitual"

No olvidar que el tratamiento del dolor postoperatorio es una intervención médica, sujeta a la posibilidad de error humano. Por esto se la debe llevar a cabo, como toda práctica anestesiológica, dentro de un marco de extrema seguridad.

El objetivo a perseguir sería *aprender a gestionar el riesgo para evitar que ocurran eventos adversos críticos* que pongan en peligro la vida de los pacientes.

Es por ello que nuestra propuesta es una Estrategia Analgésica Perioperatoria Multimodal Segura que garantice la disminución del dolor perioperatorio con baja probabilidad de eventos críticos.

"Multimodal seguro mejora la calidad de vida del paciente y lo protege"

CAPÍTULO 3

BASES NEUROFISIOLÓGICAS DEL DOLOR POSTOPERATORIO

Revisado por Dr. Fernando Cerveró

El **dolor**, que según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), es "*una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño*", es justamente eso: **una experiencia**. Y como tal implica un proceso neural, a través del cual el cerebro organiza e interpreta, a partir de su experiencia previa, la información que recibe proveniente de estímulos externos e internos, y los vuelve conscientes.

Nocicepción es el proceso neural de codificación y procesamiento de estímulos nocivos por el Sistema Nervioso Central y Periférico.

Dolor y Nocicepción no son lo mismo.

La nocicepción es el procesamiento biológico de información generada por lesiones e injurias; el dolor es una experiencia personal que incluye componentes sensoriales, emocionales y cognitivos.

La percepción del dolor involucra tres dimensiones:

- **Sensorial - Discriminativa:** Otorga la capacidad de analizar la localización, intensidad, y duración del impulso nociceptivo. Participan: Tálamo y Corteza Somatosensorial.
- **Motivacional - Afectiva:** aporta el carácter displacentero a la percepción dolor. Participan: Tálamo, Hipotálamo, Sistema Límbico y Formación Reticular.
- **Cognitiva - Evaluativa:** Responsable de los fenómenos de evaluación, anticipación y sugestión, basados en experiencias pasadas. Participan: Corteza Somatosensorial y Corteza Frontal.

Desde la nocicepción hasta el sufrimiento, y por las diferentes conductas que adopta el ser humano frente al dolor, podemos inferir que son múltiples los factores que participan para terminar de completar esta "**compleja experiencia humana**": factores psíquicos, sociales, culturales, filosóficos, económicos...

Al dolor, por ser una "experiencia humana", le caben todas las disquisiciones que la subjetividad permita. Y se ve condicionado por los aspectos más variados. Sin embargo, esto no es justificativo suficiente para que siga siendo subestimado y subtratado.

Para estudiar el dolor, es necesario ordenarnos de alguna manera.

Una clasificación posible sería:

- Dolor nociceptivo no inflamatorio
- Dolor nociceptivo inflamatorio
- Dolor neuropático.

- **Dolor Nociceptivo No Inflamatorio**

Es aquel dolor evocado por un estímulo nocivo de alta intensidad, mecánico, químico o térmico, pero de corta duración.

Este dolor nociceptivo continua, sólo si el estímulo nocivo persiste.

Protege del daño tisular potencial; es una alerta frente a estímulos nocivos externos (ej: calor excesivo), o internos (ej: isquemia).

Es adaptativo.

No hay lesión ni inflamación.

- **Dolor Nociceptivo Inflamatorio**

Cuando el estímulo nocivo llega a producir daño tisular se produce la inflamación, que es la respuesta inespecífica de los tejidos vascularizados frente a las agresiones del medio.

Para ayudar a reparar el daño tisular, el Sistema Neural realiza profundos cambios en su respuesta.

Hay dolor espontáneo; y evocado por estímulos de alta y baja intensidad.

Se produce una amplificación sensorial, periférica y central.

Es adaptativo y reversible: protege produciendo hipersensibilidad al dolor y alodinia durante la curación de los tejidos.

Este dolor desaparece después de la reparación del tejido dañado.

- **Dolor Neuropático**

Es una manifestación de plasticidad maladaptativa del Sistema Nervioso.

Hay lesión o enfermedad del Sistema Nervioso Central (SNC) o Periférico (SNP).

Ocurre una marcada respuesta neuroinmuneperiférica y central.

Hay dolor espontáneo; y evocado por estímulos de alta y baja intensidad.

Se produce una amplificación sensorial que se mantiene de forma anormal independientemente de la lesión o enfermedad que le dio origen.

Es persistente. Se altera la relación entre la intensidad del estímulo y el dolor.

"¿Un solo dolor o muchos dolores? El dolor es un proceso dinámico con distintas fases y evoluciones. El dolor normal (nociceptivo) y anormal (Neuropático) representan los dos extremos de un abanico de sensaciones integradas en el sistema nervioso central. En condiciones normales hay un equilibrio entre lesión y dolor. Siempre el sistema tiende a restaurar este equilibrio a no ser que la distorsión del sistema nociceptivo sea tan intensa que induzca alteraciones neurológicas, en cuyo caso la relación lesión y dolor se pierde por completo".

Fernando Cerveró

“El dolor nociceptivo, inflamatorio y no inflamatorio, es adaptativo y reversible gracias a la plasticidad neural.

En el dolor neuropático se pierde esta plasticidad o es maladaptativa”

El concepto de neuroplasticidad o plasticidad neural hace referencia a la capacidad del sistema nervioso de reorganizar sus vías neurales basado en las experiencias nuevas. Esto ocurre a través de mecanismos neuronales y gliales que culminan con el cambio genotípico y fenotípico de las células, modificando definitivamente su comportamiento.

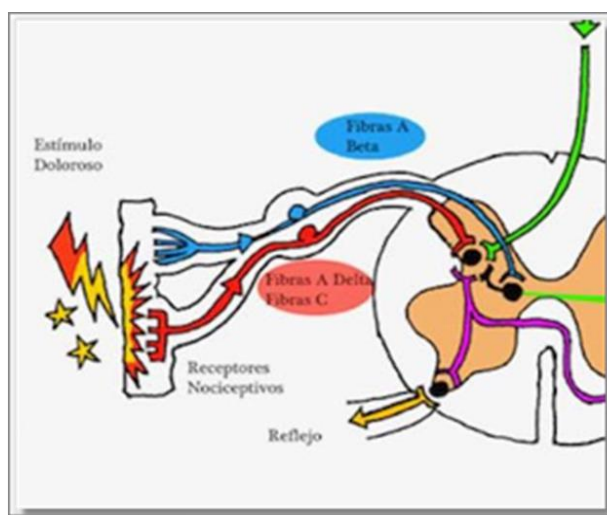
El tejido neuronal incluye a las neuronas. El tejido neural abarca neuronas y glía.

La injuria quirúrgica activa la vía neural nociceptiva, generando Dolor Agudo Postoperatorio en el que prevalece el componente inflamatorio; en los casos en donde también ocurre lesión nerviosa directa o indirecta, el componente neuropático se vuelve relevante. A todo este proceso se agrega una respuesta humoral de estrés.

El dolor postoperatorio sin un abordaje adecuado tiene altas probabilidades de producir Sensibilización Central, una respuesta maladaptativa que lo llevará a su perpetuación y cronificación.

Neuroanatomía e Histología de la Vía Nociceptiva

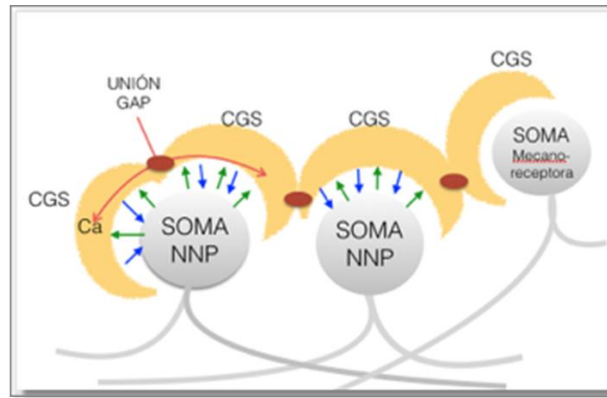
Neuronas Nociceptivas Específicas Primarias: sus somas neuronales están localizados en el Ganglio de la Raíz Dorsal (GRD) y sus terminaciones se extienden centrífugamente a los tejidos periféricos, donde su terminación libre es el Nociceptor; y centrípetamente se dirigen al Asta Posterior de la Médula Espinal (APME). Sus axones constituyen dos tipos de fibras: amielínicas C, y mielínicas A delta.



Nociceptores: son los receptores del dolor. Son terminaciones nerviosas libres localizadas en tejidos periféricos como piel, córnea, periostio, peritoneo, pleura, etc. Son receptores polimodales que se activan ante estímulos térmicos, mecánicos o químicos; tienen la capacidad de discriminar entre estímulos nocivos e inoivos, y activarse sólo ante aquéllos capaces de lesionar tejidos. Esta capacidad de discriminar el potencial lesivo de un estímulo y activarse es específica del Nociceptor.

Nociceptores Silentes: son nociceptores que normalmente permanecen inactivos y se vuelven excitables bajo circunstancias especiales, como la inflamación. Están presentes en la mayoría de los tejidos. Cuando son expuestos a los mediadores de la inflamación exhiben actividad espontánea o en respuesta a estímulos de baja intensidad.

Ganglio de la Raíz Dorsal (GRD): en él residen los somas neuronales de las Neuronas Nociceptivas Específicas Primarias (NNEP), de las Neuronas Mecanorreceptoras (que llevan la sensibilidad táctil inocua - Fibras A beta); y la Célula Glial Satélite (CGS), representante periférico de la Neuroglia. Las CGS están comunicadas entre sí por *uniones gap*. El soma de la NNEP y la CGS interactúan por secreción parácrina.



Asta Posterior de Médula Espinal (APME): allí tiene lugar la primera sinapsis entre NNEP y Neuronas Nociceptivas Específicas Secundarias (NNES).

Sin embargo, son múltiples las células residentes del APME y numerosas sus interacciones. Población neural del APME:

- **Neuronas Nociceptivas Específicas Secundarias (NNES):** son neuronas activadas exclusivamente por aferencias nociceptivas. Se encuentran principalmente en la lámina I, y en menor número en la V. Son importantes en la señalización del carácter nocivo de un estímulo. Poseen campos receptivos pequeños. Sus axones decusan en la médula espinal y emiten proyecciones al tálamo y de allí a diferentes áreas supraespinales donde se procesará la información nociceptiva.
- **Astroцитos y Microglia:** células de la neuroglia. Participan en mecanismos proalgésicos y antiinflamatorios. Teoría de la sinapsis cuatripartita.
- **Neuronas multirreceptoras o Neuronas de Amplio Rango Dinámico (NARD):** Son neuronas activadas por fibras aferentes de bajo umbral (información inocua) y por aferencias nociceptivas. Se ubican mayormente en las láminas IV, V y VI. Poseen campos receptivos muy amplios.
- **Interneuronas inhibitorias y excitatorias.**
- **Neuronas mecanorreceptoras:** se activan por receptores de tacto, de bajo umbral, transmitidos por Fibras A beta.

Al APME llegan:

- **Fibras A beta:** mecanorreceptoras de bajo umbral, terminan en las láminas III, IV y V de Rexed.

- **Fibras A delta:** nociceptivas, mielínicas de alta velocidad de conducción, terminan fundamentalmente en las láminas I y V. Transmiten el dolor agudo, bien delimitado. Dolor primario.
- **Fibras C:** nociceptivas, amielínicas de baja velocidad de conducción, terminan casi exclusivamente en la lámina II, aunque unas pocas poseen terminaciones en la lámina I y III. Dolor sordo, mal definido. Dolor secundario.

Tractos espinales ascendentes: La mayor parte de la información nociceptiva se transmite a centros supraespinales por vías cruzadas ascendentes, es decir, por fibras que han decusado en la médula. Los axones de estas NNES constituyen los haces espino-talámico, espino-reticular o espino-bulbar, espino-mesencefálico y espino-hipotalámico, que son las principales vías ascendentes encargadas de llevar la información nociceptiva a áreas supraespinales.

Centro Superiores: allí tienen lugar, por un lado, la segunda sinapsis en el Tálamo; y por otro, la tercera sinapsis en la Corteza Somatosensorial Primaria. Múltiples áreas supraespinales intervienen en la interpretación, integración y modulación del dolor.

Neurobiología del Dolor Postoperatorio

Mecanismos neurobiológicos implicados en el origen, perpetuación y modulación del dolor postoperatorio.

Desde los orígenes, y a través de los siglos, el hombre ha podido adaptarse al medio siempre cambiante en que vive. Evolucionar y no extinguirnos como especie ha sido posible gracias a nuestro maravilloso sistema somato-sensorial.

Este sistema detecta estímulos externos provenientes del medioambiente a través de numerosos receptores sensitivos que se encuentran en la piel: de frío, de calor, de tacto y también receptores del dolor, mejor llamados “nociceptores”.

También detecta estímulos internos, provenientes de nuestro organismo a partir de receptores que se ubican en tejidos internos como peritoneo, pleura, periostio y vasos sanguíneos entre otros. Un sistema que nos nos alerta y nos defiende, poniendo en marcha una serie de respuestas neuro-inmuno-endócrinas tendientes a preservarnos y protegernos de cualquier situación que implique una potencial injuria.

Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres capaces de activarse sólo ante estímulos lo suficientemente intensos como para producir daño tisular, es decir, tienen un umbral de activación alto.

Ante temperaturas nocivas para el organismo, mayores a 42°C o menores a 18°C, y ante estímulos químicos, mecánicos o de presión con la suficiente energía como para dañar tejidos, los nociceptores se activan, se despolarizan y se inicia un potencial de acción.

Un potencial que será ni más ni menos que la señal dolorosa que recorrerá y se modificará a lo largo de nuestro sistema nervioso hasta que al fin se convierta en nuestra percepción del dolor.

Cuando los estímulos nocivos activan la vía del dolor desencadenan una cascada de eventos biomoleculares de magnitud variable. La magnitud de esta respuesta depende fundamentalmente de la intensidad y la duración del estímulo nocivo.

Un estímulo de intensidad moderada y corta duración que no llega a lesionar el tejido provocará desde un gesto de retirada, que es un reflejo protector, hasta un dolor persistente como es el dolor isquémico que avisa del desbalance energético que sufre un grupo de células como por ejemplo las células cardíacas ante un evento anginoso. En ambos casos hablamos de *“Dolor Nociceptivo No Inflamatorio”*, cuya función biológica es francamente protectora.

Este dolor es consecuencia de la activación del nociceptor, y del recorrido que hace el potencial de acción generado a través del Asta Posterior de la Médula Espinal hasta su arribo a los centros superiores. ***El Dolor Nociceptivo No Inflamatorio es consecuencia de un "Nociceptor Activado"***.

Un estímulo de duración prolongada, repetitivo o de alta energía, que provoca lesión tisular va a acompañarse de un proceso inflamatorio local, ese que ocurre siempre que una noxa destruye un tejido, exactamente lo que ocurre con la incisión quirúrgica. Así se origina el “Dolor Nociceptivo Inflamatorio”, componente principal del dolor postoperatorio en la mayoría de las cirugías que involucran tejidos somáticos y viscerales.

Si durante la cirugía, además, se produce lesión nerviosa directa o indirecta, el componente neuropático adquiere relevancia y se desarrollará dolor neuropático. **En realidad, todo dolor postoperatorio presenta en algún punto un componente preponderante de dolor nociceptivo inflamatorio y en proporción variable dolor neuropático.**

El nociceptor se despolariza y genera potenciales de acción que serán codificados como dolor en el sistema nervioso central, originándose un proceso inflamatorio que se desarrollará a través de sus dos componentes: vasogénico y neurogénico.

La inflamación vasogénica se caracteriza por vasodilatación, estasis, migración leucocitaria, y una cascada de liberación de mediadores provenientes de células destruidas y granulocitos que llegan desde el plasma por aumento de la permeabilidad vascular, con el objetivo de lograr la regeneración tisular.

Estos mediadores que reciben el nombre de **Sopa Sensibilizante**: Bradiquininas, Interleuquinas, Leucotrienos, Serotonina, Histamina, ATP, Potasio, Protones y Ácido Láctico; rodean y activan al nociceptor, despolarizándolo de manera constante.

La inflamación neurogénica está mediada por la sustancia P, producida en el soma neuronal, a nivel del ganglio de la raíz dorsal y que viaja antidrómicamente hacia la terminación nerviosa desde donde es liberada al medio por el mismo nociceptor a quien vuelve a estimular, cerrándose así un círculo de retroalimentación positiva. Esta sustancia P es parte de la "Sopa Sensibilizante" y entre sus funciones está la de activar y despolarizar al nociceptor.

Esta despolarización constante y repetida a la que es sometido un nociceptor es justamente lo que termina alterando su voltaje transmembrana y su umbral de activación. Se convierte así en un "Nociceptor Sensibilizado" que, cuando es activado por un estímulo nocivo determinado, lo transmite como si fuera de mayor intensidad de la que corresponde según su energía, y también un estímulo no nocivo puede ser interpretado como doloroso.

Este proceso se conoce como "Sensibilización Periférica". ***El Dolor Nociceptivo Inflamatorio es consecuencia de un "Nociceptor Activado y Sensibilizado"***.

Clínicamente, en el período postoperatorio ¿cómo se traducirá éste proceso de **Sensibilización Periférica**?

El paciente tendrá por un lado "**Hiperalgnesia Primaria**": si golpeamos una zona sana de su cuerpo duele, pero ese mismo golpe sobre la herida quirúrgica en el postoperatorio reciente, dolerá mucho más.

Y por otro lado "**Alodinia Primaria**": estímulos táctiles no nocivos son interpretados por el nociceptor sensibilizado como Dolor; de igual modo pasará con el calor, temperaturas apenas alejadas de los 37°C despiertan dolor sobre una herida reciente, en comparación con la piel sana.

La sensibilización periférica forma parte del dolor nociceptivo inflamatorio y hasta cierto punto tendría el objetivo de colaborar con el proceso de reparación de la herida.

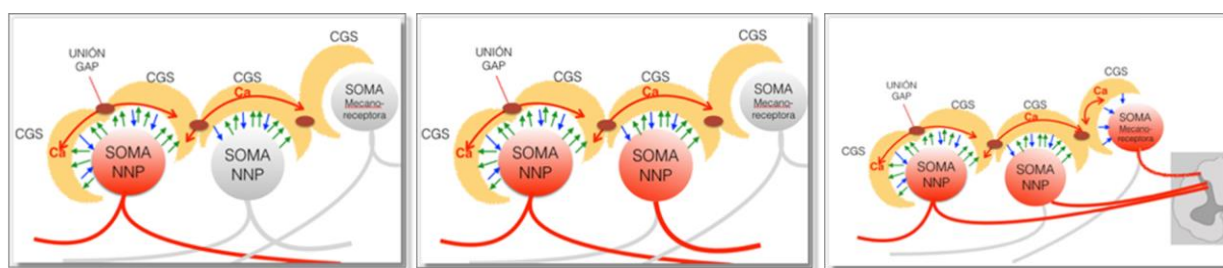
Veamos qué sucede cuando la señal dolorosa desencadenada por la lesión quirúrgica sigue su camino hacia centros superiores.

Pensemos nuevamente en un nociceptor activado y sensibilizado.

El nociceptor se despolariza y genera un potencial de acción que viaja hacia el Asta Posterior de la Médula Espinal a través de las fibras A-delta y C, responsables de transmitir la señal dolorosa. Su soma neuronal se encuentra a nivel del ganglio de la raíz dorsal y es allí, en el ganglio de la raíz dorsal, donde se produciría la primera modulación de la señal dolorosa.

El soma despolarizado de esta primera neurona, activa por estimulación paracrina a las células gliales satélites que se disponen a modo de casco a su alrededor. Ellas a su vez están unidas por uniones gap con células gliales satélites de los somas neuronales vecinos; de modo tal, que se genera una corriente de calcio que se expande por contigüidad y que nuevamente, por una comunicación paracrina, termina activando a los cuerpos neuronales adyacentes.

Este proceso de activación glial resulta en activación de somas neuronales de fibras A delta y C no estimuladas previamente y en el reclutamiento y activación de somas neuronales de fibras Beta, fibras que normalmente conducen estímulos táctiles inocuos y no conducen dolor.



La información nociceptiva sufre entonces, su primera modulación en el ganglio de la raíz dorsal por parte de la glía, que aporta mucho más que soporte metabólico y estructural. La neuroglia parece estar, cada vez más, involucrada en los procesos de perpetuación del dolor; participando todo el tiempo en la excitabilidad e inhibición de la transmisión nerviosa.

Imaginemos una red dentro del mar: esa red es la trama neuronal y el mar es la neuroglia, que tiene un ritmo propio y que por determinadas circunstancias se torna un mar calmo o tempestuoso según predominen estados pro o anti-inflamatorios. En esta imagen, la red queda supeditada a ese vaivén. Lejos está el proceso nociceptivo, de ser exclusivamente neuronal.

Pero no sólo ocurre esto en el ganglio de la raíz dorsal, sino que también aquí es, donde el proceso doloroso intercepta por primera vez al Sistema Nervioso Autónomo y lo activa. Además de volver a interactuar con el sistema inmune.

Esta vinculación, es parte del complejo mecanismo de respuesta neuro-inmuno-endócrina que dispara la cirugía y forma parte de lo que conocemos como "estrés quirúrgico".

Llega así, al Asta Posterior de la Médula Espinal, una información nociceptiva ya modificada, que seguirá sufriendo cambios en su amplitud e intensidad a lo largo de todo su trayecto por el neuroeje hasta la corteza; donde finalmente será reconocida, interpretada e integrada.

Una señal que logró activar un sistema de defensa ancestral, el mismo que sustenta el arco reflejo, el mismo que nos prepara para la lucha y la huida, el mismo que nos mantiene vivos ante la adversidad y que sin embargo, también puede matarnos.

Una vez que la señal llega al astaposterior de la médula espinal, más precisamente a las láminas I, II y V de Rexed se encuentra con su primer sinapsis, que la conecta con la segunda neurona nociceptiva específica para terminar contactando en el tálamo con la tercera neurona nociceptiva específica que la llevará a la corteza somatosensorial.

Sin embargo son múltiples las células y sinapsis que intervienen en la transmisión de esta señal dolorosa; esto que describimos es tan sólo un esquema de la compleja concatenación de procesos neurobiológicos que sufre la información nociceptiva hasta convertirse en la experiencia "DOLOR".

De este modo, en el Asta Posterior de la Médula Espinal participan modulando la señal: neuronas de amplio rango dinámico, interneuronas inhibitorias, excitatorias, microglía y astrocitos. Todas estas células contactan no sólo con las neuronas nociceptivas específicas a través de las fibras A-delta y C, sino también con las fibras A-beta que como dijimos antes transmiten sensibilidad táctil y que serán reclutadas nuevamente a este nivel, para transmitir dolor.

Cuando el estímulo nociceptivo llega al Asta Posterior de la Médula Espinal, por despolarización de la primera neurona, se activa su citoesqueleto y desde la membrana presináptica se liberan neurotransmisores excitatorios en la hendidura sináptica: principalmente Glutamato, junto con Sustancia P y Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina.

El Glutamato activará la membrana postsináptica de la segunda neurona nociceptiva específica, donde reacciona, en primer lugar, con receptores ionotrópicos como AMPA y Kainato, que son los más estudiados. Estos últimos son canales iónicos que harán despolarizar células con una amplitud y frecuencia de descarga determinadas que se traducirá en dolor.

Cuando el estímulo es muy intenso, por lesión de un nervio durante una cirugía de amputación o toracotomía; o el estímulo se prolonga en el tiempo, como en el caso del Dolor Agudo Postoperatorio no tratado o tratado inadecuadamente, sea apendicectomía o hernioplastía, se seguirá liberando Glutamato y en consecuencia aumentará su concentración en la hendidura sináptica para terminar actuando sobre receptores NMDA de las neuronas nociceptivas específicas.

¿Qué ocurre entonces si falla la estrategia analgésica perioperatoria? ¿Qué pasa si dejamos liberados los mecanismos de la inflamación y del dolor?

Ocurrirá Sensibilización Central.

Veamos en detalle los mecanismos de Hiperexcitabilidad Neuronal:

Los cambios temporales se manifiestan cuando las neuronas se despolarizan con una frecuencia cada vez mayor ante los mismos estímulos. Hay un aumento en la secuencia de respuesta a cada estímulo, resultando en despolarizaciones prolongadas, lo que se denomina “fenómeno de montaje” o “sumación”. Aparecen además fenómenos de post-descarga, donde la célula sigue descargando aún después de que el estímulo ha cesado.

Los cambios espaciales implican una expansión de los campos receptivos de las segundas neuronas nociceptivas específicas. Cada segunda neurona comienza a transmitir impulsos provenientes de otras fibras A-delta y C, que no están comprometidas anatómicamente con el área lesionada. En otras palabras, se reclutan neuronas que transmiten sensibilidad termoalgésica de otras áreas, áreas no lesionadas, próximas o distantes al sitio de la lesión.

Los cambios temporales y espaciales son la base fisiopatológica de lo que el sujeto percibe como “**hiperalgesia secundaria**”.

Los cambios en la sensibilidad responden a una disminución del umbral a estímulos mecánicos inocuos por reclutamiento de fibras A-beta, base de la “**Alodinia Secundaria**”: el paciente siente dolor ante estímulos normalmente no dolorosos; por ejemplo, cuando lo tocan, o por el simple roce de las sábanas.

En este grado de excitabilidad neural –en la cual ya se comprometen vías que transmiten información no nociceptiva– es muy complejo revertir el dolor porque son vías difícilmente modulables, ya que no existen circuitos diseñados para este fin. Esta hiperexcitabilidad neuronal sumada a la activación glial es lo que conocemos como **Sensibilización Central** y clínicamente se traducirá en **Hiperalgesia y Alodinia Secundarias**.

Veamos en detalle los mecanismos biomoleculares implicados en la Sensibilización Central:

Una actividad nociceptiva intensa produce en el Asta Posterior de la Médula Espinal, y en todos los sitios del neuroeje involucrados, aumento en la concentración de Glutamato y Sustancia P, entre otros. Como dijimos, a nivel de la primera sinapsis entre las neuronas nociceptivas específicas aumenta tanto la concentración del Glutamato liberado por la despolarización continua de la membrana presináptica, que no sólo activa los receptores Ampa y Kainato, sino además, logra desplazar la molécula de magnesio que bloqueaba y mantenía inactivo el canal NMDA.

Los receptores NMDA están involucrados en los procesos de aprendizaje y memoria: son los que hacen que de tanto repetir las tablas de multiplicar al final las sepamos de memoria.

Con el dolor pasa lo mismo: la estimulación de los receptores NMDA activa la proteína-quinasa A, la proteína-quinasa C y la proteína-quinasa erk: esta última entra al núcleo y fosforila proteínas que activan la transcripción genética en regiones determinadas del ADN alterando el fenotipo celular. El estímulo nociceptivo intenso y la inflamación aumentan de este modo la expresión de genes como “c-fos” y “cox-2” entre otros. A su vez, esta activación del receptor NMDA estimula la síntesis de óxido nítrico, lo que también promueve mecanismos de plasticidad neuronal y de potenciación a largo plazo.

Así queda finalmente la célula genéticamente predeterminada para responder a estímulos de un modo diferente al original. Incluso puede empezar a tener actividad espontánea tipo

marcapasos o una forma de respuesta y actividad totalmente diferente a aquella célula que fue al principio; es decir, antes de ser sometida al evento doloroso que la marcó y la modificó para siempre.

Toda cirugía puede potencialmente provocar cambios transcripcionales en las neuronas nociceptivas y en la glía alterando su genoma y, por lo tanto, su función.

En el Ganglio Raquídeo Dorsal, Asta Posterior de la Médula Espinal y Cerebro se van a producir cambios que **“se perpetuarán más allá de la curación de la herida”**, es decir, persistirán más allá de la reparación de los tejidos. Básicamente existe una alteración en las propiedades de la membrana neuronal con aumento de la permeabilidad al calcio y modificación de la forma, frecuencia y amplitud de las descargas neuronales, cambios en los voltajes de reposo y en la actividad espontánea y de respuesta de las neuronas involucradas.

Estamos así frente a una “neuroplasticidadmaladaptativa”, un reto terapéutico de difícil solución.

El dolor periperatorio mal manejado puede alterar para siempre el sistema somatosensorial del paciente.

Pero... ¿Existe algún mecanismo interno que tienda a detener esta amplificación de la señal dolorosa?

Claro que sí...

Sistemas Moduladores de la Nocicepción.

Los Sistemas Moduladores de la Nocicepción son circuitos neurales, que involucran neuronas y glía, y que operan a través de múltiples binomios ligando-receptor cuyo fin común es modificar la señal dolorosa aferente.

De ellos, los más conocidos hasta hoy son los Sistemas:

Opioide, Noradrenérgico, Serotoninérgico y Endocannabinoide.

Son numerosas las áreas del cerebro que intervienen en la modulación endógena de la señal. Las más relevantes serían:

Corteza Somato-Sensorial

Sistema Límbico

Sustancia Gris Pericueductal

Locus Coeruleus

Núcleos del Rafe y Sustancia Reticular del Bulbo Raquídeo.

- En la **Corteza** se hace consciente y se integra la sensación de dolor.
- En el **Sistema Límbico**, especialmente en el Hipotálamo y Amígdala, se generan reacciones emocionales como tristeza, miedo y enojo. Y de él parten las respuestas subcorticales al dolor.
- En el Mesencéfalo, la **Sustancia Gris Periacueductal (SGPA)** es una de las áreas más importantes involucradas en la modulación de la señal nociceptiva. Recibe respuestas corticales, de la Corteza Somatosensorial y Frontal, entre otras; y subcorticales, del Sistema Límbico, y emite proyecciones hacia el Rafe Magno. La **SGPA** está relacionada con el comportamiento defensivo. La activación de esta área provoca la liberación de Encefalinas por parte de neuronas que proyectan a los Núcleos del Rafe; éstas a su vez estimulan la liberación de Serotonina hacia el Asta Posterior de la Médula Espinal (APME) produciendo así, un efecto inhibitorio sobre la entrada de estímulos nocivos, dando origen a las vías de control descendente del dolor.
- **En la Protuberancia**, y más precisamente, **en el Locus Coeruleus** encuentran los **somas de las Neuronas Noradrenérgicas**, que emiten proyecciones hacia la Médula Espinal, Tronco Encefálico, Cerebelo, Hipotálamo, Tálamo, Amígdala y Corteza. Participa en el dolor emocional y también en el control descendente del dolor, la respuesta al miedo y al estrés.
- Por su parte en el **Bulbo Raquídeo**, las **neuronas del Rafe Magno** liberan Serotonina hacia el APME produciendo un efecto inhibitorio neuronal que reduce la transmisión de la señal nociceptiva. Recibe aferencias desde la sustancia SGPA, de núcleos hipotalámicos y de la amígdala. La estimulación directa sobre esta área produce analgesia.

Desde estos centros las fibras descienden por el tracto dorsolateral hacia las láminas I y V del APME. La estimulación eléctrica de estas regiones produce analgesia, mientras que el bloqueo del cordón dorsolateral aumenta la respuesta de las neuronas nociceptivas activadas por el estímulo doloroso.

Este sistema modulador que antes daba en llamarse “inhibidor descendente”, hoy sabemos que puede ser inhibidor o facilitador, y que muchas veces actúa de manera descendente sobre el asta posterior pero que también tiene acciones supratentoriales y “no

descendientes”. Se compone de múltiples circuitos que se van descubriendo poco a poco y que interactúan entre sí; y que según los distintos estados anti o proalgésicos por los que atraviese nuestro sistema somatosensorial permitirán el paso y la amplificación, o la inhibición y atenuación de la señal nociceptiva aferente.

Para verlo de un modo resumido y algo simplificado, recordemos que la SGPA recibe influencias de múltiples áreas implicadas en funciones sensoriales, afectivo-motivacionales y de atención. De este modo, innumerables estímulos y experiencias diversas van a influir sobre la SGP y ésta a su vez, enviará estímulos diferentes a los núcleos del Rafe. Los núcleos del Rafe Magno y la Formación Reticular Ventral más adyacente, se comportarían como la vía final común de las influencias endógenas que terminarán modulando la señal nociceptiva aferente.

En esta región de la Formación Reticular Bulbar se hallaron dos sistemas neuronales con actividad opuesta que proyectan al APME: las células "ON" y "OFF":

Éstas proyectan hacia láminas I, II y V del APME. Y responden al estímulo de SGPA generando analgesia.

La activación de las células “ON” ocurre cuando se aplica un estímulo nociceptivo periférico y ejercerían una acción permisiva y facilitadora de la transmisión nociceptiva en la médula.

Las células “OFF” en cambio, se inhiben por el estímulo doloroso, y ejercerían un efecto inhibitorio sobre la nocicepción.

Los dos grupos celulares mantienen una actividad tónica, y alternante, es decir que la actividad de uno coincide con la inactividad del otro.

La administración supraespinal de Opioides

Inhibe las "ON" y activa las "OFF".

La transmisión de la señal dolorosa puede ser modulada por dos tipos de intervenciones:

- A través de la inhibición de la liberación de neurotransmisores desde las fibras aferentes primarias, acción presináptica; o
- Por acción postsináptica: a través de la hiperpolarización de la segunda neurona lo que inhibe o dificulta su activación.

Recordemos los Sistemas Moduladores Endógenos de la Nocicepción más conocidos actualmente:

- Opioide.
- Noradrenérgico.
- Serotoninérgico.
- Endocannabinoide.
- Colinérgico.
- Gabaérgico.

Sistema Opioide:

- Existen tres tipos de receptores opioides: mu, delta, y kappa.
- Sus agonistas son las endorfinas: Encefalinas y Dinorfinas.
- Los receptores opioides se unen a proteínas G inhibitorias del tipo Gi/Go que inhiben o disminuyen la actividad de la adenil-ciclase, reduciendo la concentración de AMPc intracelular.
- Esta red moduladora de la señal nociceptiva se encuentra en múltiples localizaciones supraespinales, de la cuales las más destacadas son la SGPA y el Núcleo Rostral Ventro-medial del Bulbo (RVM).
- **Los Opioides estarían implicados en la modulación de la nocicepción a nivel espinal, supraespinal e incluso a nivel periférico.**

Sistema Noradrenérgico:

- Los receptores adrenérgicos alfa-2 regulan la liberación del neurotransmisor Noradrenalina (NA).
- Sus agonistas son la NA y ADR, quienes actuando sobre estos auto-receptores situados en la membrana presináptica, inhiben su propia liberación mediante un mecanismo de retroalimentación negativa.
- Estos receptores se unen a proteínas G inhibitorias.
- Existen además auto-receptores adrenérgicos alfa 2 postsinápticos ubicados en el soma y las dendritas que reducen actividad de **Neuronas Noradrenérgicas del Locus Coeruleus.**
- Y **Hetero-receptores** ubicados en terminales no noradrenérgicas que regulan liberación Serotonina, Acetilcolina y Dopamina.
- Participan en funciones relacionadas con el control motor, de la memoria y la analgesia.

- Las principales vías noradrenérgicas tienen sus núcleos agrupados en el Locus Coeruleus (LC) y el Tegmento Lateral.

Sistema Serotoninérgico:

- De los numerosos receptores de la Serotonina, los que se reconocen implicados en la modulación del dolor son: 5HT_{1A}, 5HT_{1B}.
- Su agonista, la Serotonina (5-HT) participa del control del apetito, el estado de ánimo y la agresividad, entre muchas otras funciones. En cuanto al dolor, tiene efectos pronociceptivos a nivel periférico, ya que contribuye a aumentar la nocicepción y la inflamación, mientras que a nivel central puede modular positiva o negativamente la señal nociceptiva.
- En el SNC los somas de las neuronas serotoninérgicas se encuentran agrupados en los núcleos del Rafe. Desde allí emiten proyecciones a otras áreas cerebrales y a la médula espinal a través de diferentes vías serotoninérgicas.
- Existe evidencia robusta del claro efecto antinociceptivo de estos receptores ubicados en el Asta Posterior de la Médula Espinal.

Sistema Endocannabinoide:

- Existen varios tipos de Receptores Cannabinoides, el CB₁ es el más abundante, se halla ampliamente distribuido en el SN y en las células endoteliales. Los receptores CB₂ se hallan en células inmunes y neuronas.
- Los receptores cannabinoides se unen a proteínas G inhibitorias.
- Su principal Agonista endógeno es la Anandamida.
- Los Cannabinoides endógenos, son una familia de ligandos lipídicos que actúan sobre los receptores cannabinoides para modular la transmisión neural. Se sintetizan a demanda por lo que se encuentran en bajas concentraciones en el SNC y otros tejidos, donde participan en la regulación de varias funciones cerebrales como el control del estado de ánimo, apetito, memoria y dolor.
- **Los Endocannabinoides tienen acción presináptica, ejerciendo efectos antinociceptivo, antihiperálgico y antiinflamatorio periférico y central, de acción espinal y supraespinal.**

- El efecto antinociceptivo se lleva a cabo por reclutamiento del sistema modulador SGPA-Núcleos del Rafe; actuando sinérgicamente con el Sistema Opioide. También interactúa con el Sistema Serotoninérgico y con el Sistema de la Ciclooxygenasa.

Sistema del Ácido Gamma-Aminobutírico:

- La administración intratecal de agonistas del GABA produce efectos antinociceptivos. Éstos modularían segmentariamente la excitación de las neuronas nociceptivas específicas secundarias.

Analgesia Segmentaria.

La "Teoría de la Compuerta" de Wall y Melzac afirma que la estimulación no nociva es capaz de suprimir el dolor.

Las fibras sensitivas primarias, la nociceptivas y las no-nociceptivas, de tacto y presión, entran al sistema nervioso central a través de las raíces posteriores.

Existiendo una convergencia anatómica de las diferentes aferencias en las láminas I y V del APME.

La activación de las aferencias cutáneas de gran calibre, responsables de las sensaciones táctiles, puede provocar efectos inhibitorios sobre las respuestas nociceptivas de las neuronas espinales.

Cuando estímulos no-nociceptivos son aplicados en forma repetida, se produce una inhibición de las respuestas desencadenadas a partir de una estimulación nociceptiva.

Esto explica los efectos analgésicos obtenidos al frotar el área lastimada.

Wall y Melzak sostienen que la intensidad del dolor es determinada por el equilibrio entre señales de entrada, excitatorias e inhibitorias, que llegan a la Sustancia Gelatinosa de Rolando, Láminas II y III de Rexed. Así las interneuronas situadas aquí, inhibirían la transmisión de los impulsos nociceptivos hacia las neuronas de amplio rango dinámico (NARD) a través de una inhibición pre-sináptica.

Las interneuronas que contienen Encefalina en la lámina I y las células en tallo de la lámina II se combinan para producir inhibición sobre estas neuronas de proyección talámica.

Todos estos sistemas actúan conjuntamente regulando la excitabilidad de las neuronas implicadas en la transmisión de la señal nociceptiva.

Así, finalmente la información aferente podrá ser atenuada o exacerbada.

La anatomía de la transmisión del impulso nociceptivo sugiere que el estímulo doloroso activa múltiples vías y áreas subcorticales y corticales; y que la actividad que la señal nociceptiva dispara, se integra dentro de un contexto de experiencias pasadas y presentes, para originar la experiencia compleja y multidimensional que es el dolor.

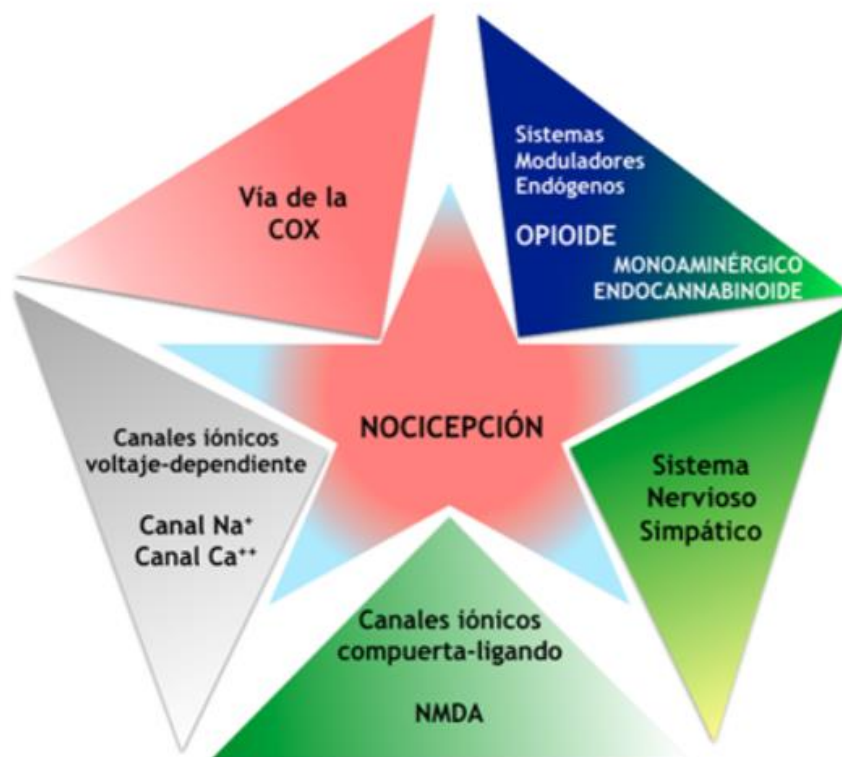
***El conocimiento de la neurobiología del dolor
permitirá establecer una estrategia farmacológica racional.***

CAPÍTULO 4

RECURSOS FARMACOLÓGICOS ACTUALES

La ciencia continúa estudiando circuitos neurales, vías enzimáticas, receptores, y todos aquellos mecanismos biomoleculares involucrados en la transducción, transmisión, modulación e integración de la señal nociceptiva, en busca de nuevos blancos terapéuticos posibles.

Repasemos aquellos sistemas que son "blanco" del arsenal terapéutico y los fármacos que, actuando sobre ellos, podrían ser utilizados en un plan de analgesia multimodal.



Vía de la ciclooxigenasa (COX):

- Antiinflamatorios No Esteroideos tradicionales. (AINEs):
Ketorolac, Ibuprofeno, Diclofenac.
- Inhibidores selectivos de la COX 2. (COX-ibs): **Celecoxib.**
- Analgésicos No Opioides (ANOPs): **Paracetamol. Diprofona.**
- Glucocorticoides.

Sistemas Moduladores Endógenos de la Nocicepción:

Sistema Opiode Endógeno:

- Opioides:
Morfina, Fentanilo, Tramadol, Codeína, Dextropropoxifeno.

Sistema Monoaminérgico: Serotonina – Noradrenalina - Dopamina.

- Antidepresivos Tricíclicos: Amitriptilina.
- Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina/Noradrenalina: Duloxetina.
- **Tramadol.**

Sistema Endocannabinoide:

- **Paracetamol ?**

Sistema Nervioso Simpático:

- Agonistas Alfa 2-adrenérgicos: **Clonidina, Dexmedetomidina.**

Canales iónicos compuerta-ligando:

- *Receptor NMDA:* **Ketamina.**

Canales iónicos voltaje-dependientes:

- *Canales de Sodio:* Anestésicos Locales
Lidocaína, Bupivacaína, Levobupivacaína, Ropivacaína.
- *Canales de Calcio:* Gabapentinoides: **Gabapentina, Pregabalina.**

Vía de la ciclooxigenasa

La COX es una enzima, más precisamente, una familia de isoenzimas que participan en la vía del ácido araquidónico, catalizando la síntesis de eicosanoides: Prostaglandinas (PG) y

Tromboxanos (TBX). Éstos son mediadores celulares que participan en la regulación de numerosos sistemas fisiológicos interviniendo en procesos adaptativos y de homeostasis.

En esta familia de isoenzimas existen dos grandes grupos:

- COX 1, enzima constitutiva que participa y asegura la función y el trofismo de ciertos tejidos, como la mucosa gástrica, donde las PG juegan un papel protector.
- COX 2, enzima cuya síntesis y actividad es inducida por el proceso inflamatorio. Aunque también ejerce funciones tróficas y homeostáticas, como por ejemplo sobre la función glomerular renal en el control de la presión arterial.

Inflamación y dolor

La biosíntesis de eicosanoides aumenta significativamente en el tejido inflamado. La PGE2 y la prostaciclina (PGI2) son los principales prostanoïdes que median la inflamación. Aumentan el flujo sanguíneo local, la permeabilidad vascular y la infiltración de leucocitos mediante la activación de sus respectivos receptores. La activación de las células endoteliales desempeña un papel clave en el reclutamiento de células circulantes a sitios inflamatorios. La PGE2 y TxA2 mejoran la quimioatracción de leucocitos y la adhesión endotelial.

Las PGE2 y PGI2 reducen el umbral a la estimulación de nociceptores, lo cual causa *sensibilización periférica*. La reversión de la sensibilización periférica se considera el mecanismo de acción periférico de la actividad analgésica de los AINEs. Sin embargo, los AINEs también pueden tener importantes acciones centrales: en la médula espinal y el cerebro. Tanto la COX-1 como la COX-2 se expresan en la médula espinal en condiciones basales y liberan PG en respuesta a estímulos de dolor periféricos.

La PGE2 centralmente activa y quizás también la PGD2, PGI2 y PGF2 α contribuyen a la *sensibilización central*, un aumento en la excitabilidad de las neuronas de la espina dorsal que causa hiperalgesia y alodinia. La sensibilización central refleja la plasticidad del sistema nociceptivo que se invoca por la lesión. Esto es reversible en cuestión de horas o días después de las respuestas adecuadas del sistema nociceptivo, por ejemplo, en el dolor posoperatorio. Sin embargo, (...) pueden causar una modificación persistente de la arquitectura del sistema nociceptivo, que puede

conducir a cambios duraderos en su receptividad. Estos mecanismos contribuyen al dolor crónico.¹

Los AINEs son un grupo de fármacos heterogéneo, de diferente estructura molecular, que comparten un mismo mecanismo de acción: *inhibir la COX*.

El Ácido Acetilsalicílico (AAS) es el único inhibidor irreversible de las enzimas COX.

Todos los demás AINEs se unen a las COX de manera reversible y actúan compitiendo directamente con el ácido araquidónico (AA) en el sitio activo de COX-1 y COX-2, o bien cambiando la conformación alostérica de la enzima de manera tal que alteran su capacidad para unirse al AA.

Los AINEs se diferencian entre sí especialmente, en la intensidad y frecuencia de aparición de sus efectos adversos.

Los fármacos analgésicos que actúan sobre la vía de la COX se pueden clasificar en 4 grupos según su afinidad por COX 1 y/o COX 2:

AINEs NO SELECTIVOS COX 1/ COX 2	AINEs - COX 1 SELECTIVOS	AINEs que INHIBEN COX 1/COX 2 Preferentemente COX 2	COX 2 SELECTIVOS "COX-ibs"
AAS Naproxeno Ibuprofeno Ketorolac Dipirona	AAS a dosis antiagregante (1 mg/kg)	Nimesulida Meloxicam Diclofenac	Celecoxib Etoricoxib

A medida que aumenta la inhibición de la COX 1 se producen más efectos gastrointestinales; a medida que aumenta la inhibición de la COX 2 se hacen más evidentes los efectos cardiovasculares y, a largo plazo, también aparecen los efectos gastrointestinales.

Indicaciones de los AINEs

Son particularmente efectivos cuando la inflamación ha originado el dolor. Por ello, el dolor postoperatorio se controla bien con AINEs, mientras que el dolor que surge de las vísceras huecas no suele aliviarse. Los AINEs carecen de eficacia en el dolor neuropático 1.

Los AINEs, al igual que los COX-ibs, Paracetamol y Diproona, cuando son utilizados dentro de un plan de Analgesia Multimodal, ejercen un importante "Efecto ahorrador de Opioides" con la consiguiente reducción de efectos adversos como náuseas y vómitos, depresión respiratoria e ileo.

La analgesia de los AINEs tiene "efecto techo", aumentar la dosis no produce más alivio del dolor. Sólo conduce a un aumento de efectos adversos.

La elección de AINEs debe basarse en la seguridad clínica, su perfil de toxicidad y el costo.

Farmacocinética general

La mayoría de los AINEs son ácidos orgánicos con valores de pKa relativamente bajos. Como ácidos orgánicos suelen absorberse bien por vía oral, se unen en alto grado a proteínas plasmáticas, y son excretados por filtración glomerular o por secreción tubular. También se acumulan en sitios de inflamación, donde el pH es más bajo, lo que puede confundir la relación entre las concentraciones plasmáticas y la duración del efecto del fármaco.

- *Absorción.* Los AINEs se absorben muy rápido después de la ingestión oral, y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de las 2-3 h.
- *Distribución.* La mayoría de los AINEs están extensamente unidos a las proteínas sanguíneas (95-99%), por lo general albúmina. Tienen el potencial de desplazar a otros medicamentos si compiten por los mismos sitios de unión. La mayoría de los AINEs son distribuidos ampliamente por todo el cuerpo y penetran muy fácil en las articulaciones artríticas, y sitios de inflamación. Muchos de los AINEs alcanzan concentraciones suficientes en el SNC para tener un efecto analgésico central. El Celecoxib es en particular lipófilico y se mueve muy fácil en el SNC.
- *Metabolismo y excreción.* La biotransformación hepática y la excreción renal son las principales vías de metabolismo y eliminación de la mayoría de los AINES. La vida media plasmática varía de manera considerable entre estos fármacos. El Ibuprofeno, el Diclofenac y el Paracetamol tienen una vida media de 1-4 h, mientras que la del Piroxicam es de alrededor 50 h en estado estacionario. El Naproxeno

tiene una duración comparativamente larga, y una vida media muy variable, de entre 9 a 25 h. Cuanto menor es la duración de acción del AINE, menos efectos gastrointestinales produce.

En general, los AINEs no se recomiendan en el contexto de enfermedad hepática o renal avanzada debido a sus efectos farmacodinámicos adversos. Su clearance está disminuido en pacientes añosos o con trastornos renales. Los AINEs no suelen eliminarse mediante hemodiálisis debido a su unión a las proteínas sanguíneas; el Ácido Salicílico es una excepción a esta regla.

Es cuestionada la administración de AINEs en infusión continua, debido a que su efecto analgésico depende de una acción inhibitoria sobre sistemas enzimáticos, los que una vez bloqueados, no requieren concentraciones plasmáticas homogéneas sostenidas del fármaco, a diferencia de lo que ocurre con los agonistas o antagonistas de receptores, por ejemplo, los Opioides. Recomendamos realizar la dosis de carga intraoperatoria, y a continuación indicar la analgesia postoperatoria con *infusión continua* o *reglado por horario* según las características de disponibilidad de recurso humano de la institución. En aquellos casos, donde el personal de enfermería sea escaso, preferiremos las infusiones de AINEs, a fin de evitar demoras en la administración de las dosis que lleven a la aparición de brechas algésicas.

***“Siempre indicar protectores gástricos,
cada vez que usemos AINEs o COX-ibs”***

En pacientes que no utilizan protectores gástricos en forma crónica, se debe indicar Ranitidina, cuyo efecto comienza en minutos. Los Inhibidores de la Bomba de Protones presentan una latencia de aproximadamente 72 horas para que su acción protectora gástrica sea máxima, por lo que no serían útiles en el contexto del perioperatorio, exceptuando los casos en que el paciente está medicado en forma crónica con ellos.

Consideraciones Especiales:

- **Ácido Acetilsalicílico**

A dosis antiinflamatoria ejerce inhibición irreversible de la COX 1 y 2 de manera no selectiva. Por este motivo, no se utiliza como analgésico desde hace décadas. Hoy se usa

ampliamente **a dosis antiagregante, a la cual ejerce inhibición irreversible sólo sobre la COX 1 (selectivo COX 1).**

- **Diclofenac**

Derivado del ácido fenilacético; se encuentra entre los AINEs más utilizados en Argentina y Europa. Es analgésico, antipirético y antiinflamatorio. Aunque no se desarrolló para ser un fármaco selectivo de la COX-2, la selectividad para ésta se asemeja a la del Celecoxib. Su corta vida media (1-2 h) hace que sea necesario administrar dosis mucho más altas de lo que se requeriría para inhibir por completo la COX-2 a lo largo del intervalo de dosificación. Por tanto, ambas isoformas COX se inhiben en la primera fase del intervalo de dosificación y, a medida que disminuyen los niveles plasmáticos, el Diclofenac se comporta como un inhibidor de la COX-2 en la última fase del intervalo de dosificación. La incidencia de efectos adversos graves gastrointestinales (GI), hipertensión e infarto del miocardio es similar a la de los inhibidores selectivos de la COX-2. Las lesiones hepáticas graves se producen en 6-11 por cada 100 000 usuarios habituales en el año (Bjornsson et al., 2013; de Abajo et al., 2004). La elevación de las transaminasas hepáticas en plasma en más de tres veces el límite normal superior, que indica daño hepático significativo, se produce en casi 4% de los pacientes. Es recomendable no utilizarlo más allá de 5 días por sus efectos gastrointestinales, renales y cardiovasculares. En hipertensos, evitar el uso de Diclofenac Sódico.

- **Ketorolac**

Inhibidor no selectivo reversible de la COX. Se recomienda no utilizarlo por más de 48 horas endovenoso, y de 5 días por vía oral. Los efectos secundarios de Ketorolac sistémico incluyen somnolencia (6%), mareo (7%), dolor de cabeza (17%), dolor GI (13%), dispepsia (12%), náuseas (12%) y dolor en el sitio de la inyección (2%). **Pueden ocurrir graves reacciones adversas GI, renales y hemorrágicas.** Al parecer tienen alto riesgo los pacientes que reciben dosis superiores a las recomendadas o los que reciben terapia concomitante con otros AINEs, así como también los ancianos. **Los pacientes pediátricos de entre 2 y 16 años de edad pueden recibir una sola dosis intramuscular (1 mg/kg hasta 30 mg) o intravenosa (0.5 mg/kg hasta 15 mg) de Ketorolac para el dolor agudo grave.** Una dosis preoperatoria de 60 mg de Ketorolac demostró ser útil para disminuir el dolor postoperatorio, náuseas y vómitos; apoyado por evidencia significativa, no así las dosis de 30 mg.

- **Ibuprofeno**

Inhibidor no selectivo reversible de la COX, derivado del ácido propiónico. Es difícil hallar formulaciones para uso endovenoso, sin embargo, puede reemplazar al AINE parenteral tan pronto se retome la vía oral en el postoperatorio. Se ha utilizado en pacientes con una historia de intolerancia GI a otros AINEs. Sin embargo, de 5 a 15% de los pacientes experimentan efectos secundarios GI. Los efectos adversos menos frecuentes del ibuprofeno incluyen erupciones (3-9%), trombocitopenia (<1%), cefalea (1-3%), mareos (3-9%), visión borrosa (<1%) y, en algunos casos, ambliopía tóxica (<1%), retención de líquidos (1-3%) y edema (1- 3%). Los pacientes que desarrollan trastornos oculares no deben continuar el uso de Ibuprofeno y deben someterse a una evaluación oftálmica. En ocasiones **puede usarse Ibuprofeno en mujeres embarazadas; sin embargo, las preocupaciones van dirigidas a los efectos del tercer trimestre, incluida la demora del parto. Se cree que la excreción en la leche materna es mínima, por lo que el Ibuprofeno también puede usarse con precaución en mujeres que lactan.**

- **Celecoxib**

Inhibidor selectivo reversible de la COX 2. Disponible en presentación para administrarse por vía oral. Es el único COX-Ib al que hacen referencia las Guías de Recomendaciones para el Manejo del Dolor Postoperatorio publicadas en el 2016 por el Consenso de la Sociedad Americana del Dolor (APS), la Sociedad Americana de Anestesia Regional y Medicina del Dolor (ASRA) y la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA). El Celecoxib se metaboliza predominantemente por CYP2C9 e inhibe CYP2D6 (Citocromo P450). Es necesaria la vigilancia clínica durante la coadministración de fármacos que se sabe que inhiben CYP2C9 y los fármacos que son metabolizados por CYP2D6. Debe evitarse en pacientes propensos a enfermedad cardiovascular o cerebrovascular.

Fármacos metabolizados por la CYP2D6:

- Betabloqueantes: Carvedilol, Atenolol.
- Antiarrítmicos de clase I: Lidocaina
- Antidepresivos Tricíclicos: Amitriptilina.
- IRSS: Fluoxetina, Paroxetina.
- Venlafaxina.
- Opioides: Codeína, Tramadol, Oxycodona.

- Antipsicóticos: Haloperidol, Risperidona.
- Ondansetron.
- Anfetaminas.
- Metoclopramida.
- Tamoxifeno.
- Vincristina.

Fármacos inhibidores de la CYP2C9:

- **Inhibidores fuertes:** Fluconazol, Miconazol, Amentoflavona (componente del Ginkgo Biloba), Acido Valproico.
- **Inhibidores Moderados:** Amiodarona
- **Potencia inespecífica:** Antihistamínicos, Fenofibratos, Sertralina, Sulfametoxazol, Tetrahydrocannabinol, cannabidiol, and cannabinoil (componentes del cannabis)

"Se recomienda el uso de dosis oral preoperatoria de Celecoxib en pacientes adultos sin contraindicaciones"

(Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)

Dosis recomendada: 200 a 400 mg entre 30 y 60 minutos previo a la cirugía.

APS/ASRA/ASA 2016

Paracetamol:

Su mecanismo de acción continúa sin explicarse por completo. Produciría antinocicepción por inhibición directa de la COX a nivel del SNC y de forma indirecta a través del Sistema Endocannabinoide, Opioide y Serotoninérgico.

Es un Inhibidor de COX no selectivo, que actúa en el sitio de peróxido de la enzima y se distingue por ello entre los AINEs. La presencia de altas concentraciones de peróxidos, como ocurre en los sitios de inflamación, reduce su actividad inhibidora de la COX en estos medios, esto podría explicar su pobre efecto antiinflamatorio.¹

Se lo suele agrupar junto a la Dipirona como *Analgesicos No Opioides (ANOPs)*, con el fin de enfatizar la ausencia de efecto antiinflamatorio, por lo que carecen de sus efectos adversos periféricos, especialmente gastrointestinales y renales.

Los ANOPs son analgésicos muy útiles y potentes antipiréticos.

El Paracetamol es considerado un fármaco seguro con mínimo riesgo de efectos adversos severos cuando es utilizado por cortos períodos y en dosis adecuadas.

Para entender el perfil de seguridad del Paracetamol, es necesario conocer la forma de metabolismo particular que presenta. Es ampliamente metabolizado en el hígado, a través de tres vías metabólicas: conjugación con ácido glucurónico, con sulfato y oxidación a través del Sistema del Citocromo P450. En adultos, la vía de conjugación principal es la glucuronidación, mientras que en niños hasta los 12 años es la sulfatación. Un 5 - 10% del total de la dosis administrada es convertido en un metabolito activo, por oxidación, dando lugar a la N-acetil-para-benzoquinoneimina (NAPQI), que es tóxico y produce necrosis hepática.

A medida que se aumenta la dosis de Paracetamol, se satura la vía de la conjugación y sulfatación, de modo que aumenta el metabolismo oxidativo, con elevación del NAPQI. Es por ello que el Paracetamol es un fármaco muy seguro mientras se lo utilice dentro del rango de dosis adecuado, y se vuelve peligroso al cruzar los límites de las dosis tóxicas recomendadas. A dosis habituales de Paracetamol, la pequeña cantidad de NAPQI producido es detoxificada por conjugación, preferentemente con glutatión y eliminada por orina como conjugados no tóxicos. En el paciente sobredosificado, la cantidad de NAPQI se ve incrementada por las grandes cantidades de fármaco ofrecidas al hígado. Cuando el aumento es lo suficientemente importante como para disminuir el glutatión un 70 % o más, y éste no es adecuadamente regenerado, el NAPQI no podrá ser detoxificado totalmente por esta vía. Se producen, por lo tanto, enlaces covalentes entre el tóxico y las proteínas macromoleculares de la célula y, con ello, se origina la necrosis hepatocelular.

Indicaciones del Paracetamol:

El Paracetamol es un analgésico de primera línea en todo plan de analgesia multimodal para el alivio del dolor postoperatorio leve, moderado o severo.

- Siempre asociado a AINEs por vía oral, salvo contraindicación.
- Asociado a AINEs por vía EV, cuando la situación lo amerite. Fármaco-economía.
- En reemplazo del AINE de estar contraindicado, ya sea por vía oral o EV.

“Su coadministración con AINEs produce analgesia sinérgica y con Opioides presenta "Efecto ahorrador de Opioides"”

"Se recomienda el uso de Paracetamol y/o AINEs como parte de la analgesia multimodal para manejo del dolor postoperatorio en adultos y niños que no tengan contraindicaciones"

(Recomendación fuerte, calidad de evidencia alta)

APS/ASRA/ASA 2016

Dipirona:

La Dipirona (o Metamizol) es un fármaco analgésico, antipirético, antiespasmódico y con mínimo efecto antiinflamatorio.⁴ Se la considera un *Analgésico no Opioide* perteneciente al grupo de las pirazolonas.⁴ Es una prodroga que se hidroliza por un mecanismo no enzimático para formar 4-metilaminoantipirina (maa) su principal metabolito activo.

Según una revisión publicada por la Cochrane en el 2016, la Dipirona o Metamizol es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo muy popular en algunos países como Alemania y países de América Latina, para el tratamiento del dolor postoperatorio, dolor tipo cólico, dolor oncológico y migraña. Sin embargo, otros países como Japón, Reino Unido y Estados Unidos han prohibido su uso debido a su asociación con trastornos sanguíneos potencialmente mortales como la agranulocitosis.

Según una revisión publicada por Köttler y col. en el 2015 que incluyó 79 ensayos y 4000 pacientes, la Dipirona parece ser una opción segura en comparación con otros analgésicos ampliamente utilizados para su uso a corto plazo durante el período perioperatorio (menor a 15 días). En estas series no hubo reportes de agranulocitosis ni muerte.

A pesar de este y otros reportes de grandes series⁵ que demuestran su baja incidencia, continúa existiendo incertidumbre con respecto a la seguridad de este medicamento, en relación al mencionado y raro evento adverso que es la agranulocitosis. A raíz de esto, y a falta de evidencia disponible, un panel de expertos conformado por integrantes de la Sociedad Alemana del Dolor, Sociedad Alemana de Anestesiología, Medicina de Cuidados Intensivos, la Sociedad Alemana de Cirugía y la Comisión de Drogas de la Asociación Médica Alemana, desarrolló recomendaciones para el uso perioperatorio de la Dipirona³

- El recuento de células sanguíneas no necesita hacerse de rutina para el uso perioperatorio a corto plazo, a menos que el paciente este en riesgo de neutropenia.
- El personal médico debe conocer los síntomas y el curso de acción cuando se sospeche de agranulocitosis.

- Se debe informar a los pacientes sobre los riesgos y beneficios de la Dipirona y sobre posibles alternativas.
- Se debe educar a los pacientes sobre los síntomas de la agranulocitosis si han recibido Dipirona durante varios días y / o el tratamiento debe continuarse después del alta, porque la agranulocitosis puede ocurrir varios días después de la interrupción de la Dipirona.
- Se debe informar de su uso al médico que se hace cargo de la atención del paciente después del alta.
- Se debe evitar la reexposición a la Dipirona en pacientes que han sufrido previamente agranulocitosis inducida por ésta.
- El grupo de expertos concluyó que otros analgésicos no opioides no son considerados más favorables que el metamizol en términos de beneficios y riesgos.³

Indicaciones de la Dipirona

Durante largo tiempo, la Dipirona ocupó un lugar en el manejo endovenoso de la analgesia en reemplazo del Paracetamol en pacientes portadores de función renal límite y/o imposibilidad de utilizar la vía oral.

Esto ocurría a falta de formulaciones de Paracetamol para uso parenteral.

Hoy este problema ya no existe.

La elección de Dipirona queda a criterio del anestesiólogo, recordando que es un excelente analgésico con pobre efecto antiinflamatorio.

En la literatura es ampliamente aceptado el importante efecto analgésico y antipirético sin efecto antiinflamatorio de la Dipirona, razón por la cual se la considera un ANOPs equiparable al Paracetamol. Sin embargo, la falta de conocimiento sobre su exacto mecanismo de acción, la ausencia de bibliografía que lo recomiende expresamente como sustituto del Paracetamol y tomando en consideración las últimas publicaciones que sugieren un potencial efecto nefrotóxico⁶ de la Dipirona, preferimos no expedirnos respecto a la administración conjunta DIPIRONA + AINE, dejándolo a criterio del anestesiólogo.

Este año, se ha publicado un ensayo que compara la efectividad de la combinación de Dipirona + Paracetamol versus la combinación de Ibuprofeno + Paracetamol en el tratamiento del dolor después de una cirugía ambulatoria dolorosa, argumentando que la

Dipirona tiene un perfil gastrointestinal y cardiovascular favorable en comparación con los AINEs.⁴ Concluyeron que ambas asociaciones serían igualmente efectivas en el tratamiento del dolor postoperatorio agudo en el domicilio después de una cirugía ambulatoria con niveles comparables de satisfacción del paciente.⁴

Por su parte, en la Revisión de la Cochrane actualizada en el 2016 citada, al respecto de la eficacia y efectos adversos de dosis únicas de Dipirona para el manejo del Dolor Agudo Postoperatorio moderado a severo comparada con placebo, Ibuprofeno, Paracetamol, Aspirina, Flurbiprofeno y/o Ketoprofeno, que incluyó 8 estudios con 809 pacientes, concluye que en base a información muy limitada, una sola dosis de 500 mg de Dipirona proporciona un buen alivio del dolor a aproximadamente el 70% de los pacientes tratados. No fue posible compararla directamente con otros principios activos, ni evaluar los efectos de diferentes dosis o vías de administración de ésta, ni la incidencia de efectos adversos, debido evidencia de baja calidad.

Glucocorticoides:

Son hormonas esenciales para la homeostasis y la supervivencia. En ausencia de estrés participan del metabolismo y de la diferenciación celular, mientras que en situaciones de estrés tienen efectos antiinflamatorios e inmunorreguladores.

El eje que los regula es el Eje Hipotálamo-Hipófiso-Adrenal que presenta un ritmo circadiano y modalidad pulsátil, presentando en horas de la mañana niveles mayores de Hormona Adrenocorticotrófica (ACTH) y Cortisol.

En situaciones de estrés, el Cortisol puede aumentar su concentración plasmática más de diez veces. Al administrar dosis altas exógenas de Corticoide se deprime esta capacidad de respuesta endógena al estrés.

Respecto a su mecanismo de acción, los Corticoides, como toda hormona esteroidea, no actúan sobre la membrana celular, sino que su sitio de efecto es intracitoplasmático y nuclear.

Existen dos tipos de acciones de los Corticoides:

- genómicas: son respuestas lentas, que tardan horas, días o años en manifestarse.
- no-genómicas o extra-genómicas: son respuestas celulares rápidas que se presentan en segundos o minutos.

Los Corticoides tienen efectos metabólicos, sobre el balance hidro-salino, endócrinos, antiinflamatorios, antialérgicos, inmunosupresores y antineoplásicos. Su efecto

antiinflamatorio lo ejercen a través de varios mecanismos, que podríamos sintetizar en el concepto de que disminuyen la síntesis de la COX al alterar la transcripción del ARN mensajero en el núcleo celular. Inhiben de manera periférica la Fosfolipasa A2, disminuyendo aquellos componentes de la **Sopa Sensibilizante** derivados de la actividad de la ciclooxigenasa y lipoxigenasa. También inhiben la expresión de genes relacionados a las Citoquinas y la liberación de enzimas proinflamatorias, Bradicinas y Neuropeptidos de las terminaciones nerviosas lesionadas y otros mediadores de la inflamación, como Interleuquina 1, 2 y 6, Factor de Necrosis Tumoral, Proteína C Reactiva y Moléculas de Adhesión Leucocitaria. También ocurriría una reducción de la transmisión nerviosa a nivel de las Fibras C.

La Dexametasona es un glucocorticoide sintético con mínima actividad mineralocorticoide. Es un potente antiinflamatorio y puede ser beneficioso cuando se administra en dosis apropiadas dentro de un plan analgésico multimodal perioperatorio.

Se ha demostrado también su eficacia para prevenir náuseas y vómitos postoperatorios. El mecanismo de acción para este efecto es aún controvertido y se debate si está relacionado con un descenso del 5 OH-triptófano a nivel neuronal; un descenso de la serotonina intestinal; o sólo por potenciar otros antieméticos.

Incapaz de cruzar la barrera hematoencefálica, la Dexametasona es utilizada también en el contexto perioperatorio para prevenir o tratar la hiperreactividad bronquial.

Existe un estudio realizado en pacientes sometidos a cirugía no-cardíaca ni del SNC, en el cual se asocia una dosis única de ésta en la inducción con menores incidencias de disfunción cognitiva y de depresión postoperatorias. De ahí se le atribuye cierto efecto neuroprotector.

El efecto de una única dosis de Dexametasona en la inducción anestésica, dentro de los programas de ERAS para cirugía abdominal, contribuiría a reducir la estancia hospitalaria sin aumentar el número de complicaciones. Sin embargo, todavía existen algunos trabajos que la asocian a un riesgo aumentado de infección de la herida.

De Oliveira y col. presentaron un metaanálisis de estudios que evaluaron el efecto de la dexametasona EV en el dolor postoperatorio, en una amplia gama de dosis, encontrándose que dosis intermedias de 0,1 a 0,2 mg/kg de Dexametasona mejoran la calidad de la analgesia. Sugiriendo que lo ideal sería administrarla 1 hora antes de la inducción.¹⁰

También son cada vez más numerosos los ensayos clínicos que la incluyen dentro de la

solución de AL utilizada para bloqueos regionales periféricos, donde prolongaría la duración del bloqueo.

La Dexametasona como parte de un régimen multimodal reduce la emesis postoperatoria y el dolor sin aumentar el riesgo de complicaciones de la herida.

	EFEECTO ANTINFLAMATORIO	EFEECTO MINERALO-CORTICOIDE	EQUIVALENCIA (mg) vía oral	VIDA MEDIA (h)
Cortisol	1	1	20	8-12
Cortisona	0,8	0,8	25	8-12
Prednisona	4	0,8	5	12-36
Triamcinolona	5	0	4	12-36
Dexametasona	30	0	0,5	36-72

Indicaciones de los Corticoides

Algunas indicaciones en anestesia generan controversias por su potencial efecto inmunosupresor, ya sea que se los utilice como antiinflamatorios o antieméticos dentro de una plan de analgesia multimodal; como antialérgicos; o en el tratamiento del edema cerebral.

No presenta discusión la terapia de reemplazo perioperatoria en insuficientes suprarrenales y pacientes en tratamiento prolongado con Corticoides exógenos; en este caso se utilizan Corticoides con efecto dual, mineralo- y glucocorticoide.

Farmacocinética de algunos fármacos que actúan sobre la COX

	Intervalo	Dosis Máx. Dia	Vía Adm.	Vida $\frac{1}{2}$ (h)	Unión a Prot.	Metabol.	Excrec.
Diclofenac	8-12	150	VO EV	1-3	99,5	C. P450	Renal Bilis
Ketorolac	8	120	VO EV	4-6	99,2	C. P450	Renal Bilis Heces

Ibuprofeno	6-8	2400	VO	2-3	99	C. P450	Renal
Celecoxib	12	400	VO	9-11	97	C. P450	Renal
Paracetamol	4-6	4000	VO EV	1,5-3	<20	Conjugación C. P450	Renal
Dipirona	4-6	4000/ 6000	VO EV	6-9	40-60	C. P450	Renal
Dexametasona	6-8		EV	3-4	70	C. P450	Renal

Sistemas Moduladores Endógenos de la Nocicepción

Sistema Opioide:

El Sistema Opioide es uno de los circuitos analgésicos endógenos más estudiado. Involucra una serie de neuronas ampliamente distribuidas en el SNC que producen tres tipos principales de moléculas: beta - endorfinas, encefalinas y dinorfinas. Estos Opioides endógenos actúan como neurotransmisores y neuromoduladores sobre un grupo de receptores específicos.

Los fármacos Opioides actúan en estos mismos receptores para producir analgesia pero también efectos indeseables.

Los receptores opioides también se hallan en células inmunes y enterocromafines.

Los diferentes ligandos endógenos presentan una suerte de afinidad selectiva por cada receptor. Así se los ha clasificado en receptores Mu, Kappa, Delta y Sigma; aunque el último de ellos ya no es considerado un receptor opioide.

- los Mu presentan mayor afinidad por la Beta - endorfina;
- los Kappa, por la Dinorfina;
- los Delta, por la Encefalina.

Pre clonación	Post clonación	IUPHAR 1996	IUPHAR 2000	Ligandos endógenos	EFEECTO ²
Mu	MOR	OP 3	MOP	Beta-endorfina Enkefalinas	Analgesia, sedación, depresión respiratoria. Prurito, bradicardia. Inhibición tránsito GI, Tolerancia opioide e hiperalgesia. Efectos endocrinos: regulación de Prolactina, STH, Testosterona. Efectos inmunológicos.
Delta	DOR	OP 1	DOP	Enkefalinas Beta-endorfina	Analgesia espinal y supraespinal. Reducción de la motilidad gástrica.
Kappa	KOR	OP 2	KOP	Dinorfinas	Analgesia espinal, diuresis, disforia.
Sigma	OLR	OP 4	NOP	Nociceptina /Orfanina (N/OFQ)	Analgesia espinal e hiperalgesia. Alodinia. Efecto pronociceptivo / antianalgésico supraespinal debido a inhibición del tono Opioide.

Todos ellos son receptores transmembrana acoplados a la Proteína G. La mayor parte de las veces se trata de Proteínas Gi/Go. Y al ser activados inhiben la Adenil-ciclasa, disminuye el AMPc y como resultado generan:

- Inhibición de los canales de Ca⁺⁺ voltaje-dependientes en las neuronas con disminución de la liberación de neurotransmisores: **acción presináptica;**
- Activación de los canales de K⁺ con la consiguiente hiperpolarización celular: **acción postsináptica.**

Los receptores opioides están ampliamente distribuidos a lo largo de todo el SNC, presentando diferentes proporciones de cada subtipo en distintas regiones y circuitos neuronales.

Mecanismo de la acción analgésica de los Opioides

La activación de los receptores Opioides del cerebro medio estimula indirectamente las vías descendentes inhibitorias. Estas vías descendentes involucran la transmisión serotoninérgica y noradrenérgica que resulta en la inhibición del tráfico nociceptivo en la

sustancia gelatinosa del asta dorsal de la médula espinal. Además, los Opioides pueden actuar directamente sobre las neuronas nociceptivas en el asta dorsal y la periferia.²

- **En el APME** los opioides interactúan con receptores situados en membranas presinápticas de las fibras A delta y C (neurona primaria), y en las membranas postsinápticas de neuronas nociceptivas secundarias en las láminas I y V. A nivel presináptico, inhiben la liberación de neurotransmisores excitatorios. A nivel postsináptico hiperpolarizan las neuronas encargadas de la transmisión nociceptiva.
- **En el Mesencéfalo y Diencéfalo** están presentes en las neuronas de la Sustancia Gris Periacueductal (SGPA) y periventricular. Se liberan en respuesta a estímulos nociceptivos, y deprimen la actividad neuronal en la vía del dolor.
- **En la Corteza Somatosensorial y Sistema Límbico** deprimen la actividad de los procesos integradores y afectivos que participan de la percepción dolorosa. Estas familias de receptores no representan un número estático de moléculas en las membranas plasmáticas neuronales, sino que presentan un gran dinamismo, cambiando rápidamente su número y conformación cuando entran en contacto con distintos agonistas o antagonistas, endógenos y exógenos.
- **Acción periférica de los Opioides:** La aplicación directa de altas concentraciones de Opioides a un nervio periférico puede producir una acción similar a la del Anestésico Local, pero este efecto no se revierte con la Naloxona y se cree que reflejaría una acción “*inespecífica*”. Sin embargo, en condiciones de inflamación donde hay una sensibilidad terminal aumentada que conduce a una respuesta de dolor exagerada, la inyección directa de Opioides produce un “*efecto estabilizador*” sobre los umbrales anormalmente aumentados. No se sabe si los efectos son únicos en la terminal aferente periférica o si el Opiode actúa sobre las células inflamatorias que liberan productos que sensibilizan la terminal nerviosa, o ambos. (Stein y Machelska, 2011).¹

Alteraciones del estado de ánimo y propiedades de recompensa

Los mecanismos por los cuales los Opioides producen euforia, tranquilidad y otras alteraciones del estado de ánimo (incluidas las propiedades de recompensa) son complejos y no se comprenden del todo. Los sistemas neuronales que median el refuerzo

de los Opioides se superponen, pero son distintos de los implicados en la dependencia física y la analgesia.¹

Efectos respiratorios

Depresión respiratoria dosis-dependiente. Aunque los efectos de los Opioides sobre la respiración se demuestran con facilidad, **rara vez ocurre depresión respiratoria clínicamente significativa con dosis analgésicas estándar en ausencia de otras variables contribuyentes**. Sin embargo, se debe destacar que la depresión respiratoria representa la causa principal de morbilidad secundaria a la terapia con Opioides.

Tos

La Morfina y los Opioides relacionados deprimen el reflejo de la tos, al menos en parte, por un efecto directo sobre el centro de la tos en la médula; esta supresión de la tos se puede lograr sin alterar los reflejos glóticos protectivos. No existe relación directa entre la depresión de la respiración y la depresión de la tos.

Fármacos Opioides

Los ligandos exógenos, **fármacos Opioides**, se pueden clasificar en:

- **Agonistas puros:** presentan afinidad por el receptor opioide, lo activan y presentan una actividad intrínseca completa. Su efecto analgésico no tiene techo. Ejemplo: Morfina, Hidromorfona, Codeína, Tramadol, Oxycodona, Hidrocodona, Metadona y Fentanilo.
- **Agonistas parciales:** se unen y activan al receptor opioide, pero tienen sólo una actividad intrínseca parcial. Ejemplo: Buprenorfina.
- **Agonistas-antagonistas:** Se comportan como agonistas de un tipo de receptor opioide y como antagonistas de otro. Ejemplo: Nalbufina (agonista Kappa – antagonista Mu).
- **Antagonistas:** presentan afinidad por el receptor opioide, pero no muestran actividad intrínseca. Ej: Naloxona, Naltrexona.

Otra clasificación es según su potencia analgésica:

- **Opioides Mayores**, antes llamados *Fuertes*. Ejemplo: Morfina, Fentanilo, Hidromorfona, Oxycodona, Metadona.
- **Opioides Menores**, antes, *Débiles*. Ejemplo: Codeína, Tramadol, Dextropropoxifeno.

Los Opioides son analgésicos muy potentes en el control del dolor inflamatorio SOMÁTICO y VISCERAL.

Consideraciones específicas:

- **Morfina:**

Es un alcaloide pentacíclico natural extraído del opio. Es un **potente agonista puro MOR, KOR y DOR**. Es el prototipo de los analgésicos opioides, con el que se comparan dosis y equipotencias del resto.

La principal vía para el metabolismo de la Morfina es la conjugación con ácido glucurónico. Sus dos principales metabolitos son morfina-6-glucurónido (M-6-G) y morfina-3-glucurónido (M-3-G).

La M-6-G tiene acciones farmacológicas clínicas indistinguibles de las de la morfina, y es aproximadamente dos veces más potente que la Morfina en modelos animales y en humanos. Dada su mayor potencia sobre MOR y su mayor concentración, la M-6-G puede ser responsable de la mayor parte de la actividad analgésica de la Morfina en pacientes que la reciben vía oral de forma permanente. La M-6-G se excreta por riñón. En la insuficiencia renal puede acumularse, lo que tal vez explique la potencia de la Morfina y la duración prolongada en pacientes con función renal comprometida.

En adultos, la vida media de la Morfina es de aproximadamente 2 h; la vida media de M-6-G es más larga.

La M-3-G, otro metabolito importante, tiene poca afinidad por los receptores Opioides, pero puede contribuir a los efectos excitatorios de la Morfina.

- **Codeína**

Es un producto natural. Se usa por lo regular para el tratamiento de la tos. Una pequeña fracción (aproximadamente 10%) de Codeína administrada se O-desmetila a Morfina, y la Morfina libre sería responsable de la analgesia. La vida media de Codeína en plasma es 2-4 h. El CYP2D6 cataliza la conversión de Codeína a Morfina. Los polimorfismos genéticos en CYP2D6 conducen a la incapacidad de convertir la Codeína en Morfina, lo que hace que la Codeína sea ineficaz como analgésico para aproximadamente 10% de la población caucásica (Eichelbaum y Evert, 1996)¹. Otros polimorfismos del gen CYP2D6

pueden conducir a un metabolismo ultrarrápido y, por tanto, a una mayor sensibilidad a los efectos de la Codeína debido a niveles séricos de Morfina superiores.

- **Meperidina**

Es un potente agonista MOR, que produce importantes efectos analgésicos por acción central. La acumulación de su metabolito normeperidina causa excitación del SNC caracterizada por temblores, espasmos musculares y convulsiones.

La Meperidina tiene propiedades anestésicas locales bien conocidas, especialmente después de la administración epidural.

Los efectos de la Meperidina en el sistema cardiovascular se asemejan a los de la Morfina, incluida la liberación de histamina después de la administración parenteral.

La incidencia global de efectos adversos es similar a la observada después de dosis equianalgésicas de Morfina, excepto que la constipación, retención urinaria y las náuseas pueden ser menos comunes.

Dosis únicas de Meperidina pueden ser efectivas en el tratamiento de temblores postanestésicos.

Interacciones con otros fármacos. Pueden presentarse reacciones graves después de la administración de Meperidina a pacientes tratados con inhibidores de la MAO. La más prominente es una reacción excitadora: "Síndrome Serotoninérgico", que puede deberse a la capacidad de la Meperidina para bloquear la recaptación neuronal de 5HT.

- **Tramadol**

Es un análogo sintético derivado de la Codeína. **Es un agonista MOR débil**, su afinidad por éste es sólo 1/6000 de la de la Morfina. **Parte de su efecto analgésico se produce por la inhibición de la captación de NE y 5HT.** En el tratamiento del dolor leve a moderado, el Tramadol es tan eficaz como la Morfina o la Meperidina¹. Sin embargo, para el tratamiento del dolor intenso o crónico, es menos efectivo. El Tramadol es tan eficaz como la Meperidina en el tratamiento de los dolores de parto y puede causar menos depresión respiratoria neonatal.¹

El Tramadol tiene 68% de biodisponibilidad después de una dosis oral única. El principal metabolito O-desmetilado es de dos a cuatro veces más potente que el fármaco original y puede explicar parte del efecto analgésico.

Se suministra como un racemato; el enantiómero (+) se une al receptor e inhibe la captación de 5HT, y el enantiómero (-) inhibe la absorción de NE y estimula los receptores adrenérgicos α_2 .

El Tramadol sufre un metabolismo hepático extenso por varias vías, que incluyen los CYP 2D6 y 3A4, y por conjugación con excreción renal posterior. La vida media de eliminación es 6 h para Tramadol y 7.5 h para su metabolito activo. La duración de la analgesia es de aproximadamente 6 h. **La dosis diaria máxima recomendada es de 400 mg (300 mg en pacientes mayores de 75 años).**

Efectos adversos. La depresión respiratoria parece ser menor que con las dosis equianalgésicas de Morfina, y el grado de constipación es menor que el observado después de dosis equivalentes de Codeína. El Tramadol puede causar convulsiones y posiblemente exacerbar las convulsiones en pacientes con factores predisponentes. El Tramadol no debe usarse en pacientes que toman inhibidores de la MAO, IRSS u otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo.

- **Tapentadol**

Es estructural y mecánicamente similar al Tramadol. Es un inhibidor débil de la recaptación de monoaminas, pero tiene una actividad significativamente más potente en los MOR, similar a la Oxycodona. El síndrome serotoninérgico es un riesgo, de manera especial cuando se usa Tapentadol concomitantemente con IRSS, IRSN, Antidepresivos Tricíclicos o Inhibidores de la MAO que alteran el metabolismo de 5HT. El Tapentadol se metaboliza en gran medida por glucuronidación.

- **Nalbufina**

Es un opioide agonista KOR-antagonista MOR.

Acciones farmacológicas y efectos secundarios. Una dosis intramuscular de 10 mg de Nalbufina es equianalgésica a 10 mg de morfina, con un inicio similar y duración de los efectos analgésicos y subjetivos.¹ **La Nalbufina reduce la respiración tanto como las dosis equianalgésicas de Morfina. La Nalbufina exhibe un efecto techo tal que los aumentos en la dosis más allá de 30 mg no producen más depresión respiratoria o analgesia.**¹

La Nalbufina produce pocos efectos secundarios a dosis de 10 mg o menos; la sedación, sudoración y dolor de cabeza son los más comunes. A dosis más altas, pueden ocurrir

efectos secundarios psicomiméticos como disforia, pensamientos acelerados y distorsiones de la imagen corporal.¹ No es recomendable su uso como analgésico para dolor moderado a severo por su efecto techo y por tener efecto antagonista MOR, lo cual inhibiría la analgesia producida por los agonistas puros en caso de necesidad de realizar un rescate; esto se convierte en un serio inconveniente terapéutico.

Farmacocinética de algunos Opioides

	FENTANILO EV	MORFINA EV	TRAMADOL EV
Latencia	30 - 60 seg.	15 min	20 min
Efecto Pico	3 - 8 min	15 - 20 min	30 min
Duración de Acción	40 min	4 h	6 - 8 h
Vida Media Plasmática	200 min	2 - 4 h	5 - 7 h
Unión a Proteínas Plasmáticas	85 – 90% á1-Glicoproteína Ácida	30% Albúmina	20 %
Metabolismo Hepático	P450 (metabolitos inactivos)	Conjugación (metabolito activo débil)	Desmetilación (metabolito activo)
Excreción	Renal (y 20% biliar)	Renal	90% Renal

Indicaciones de Opioides

Siempre reglados en cirugías de moderado a alto impacto nociceptivo dentro de un plan de Analgesia Multimodal Sistémica.

Como Rescate Analgésico en:

1. Cirugía de bajo impacto nociceptivo.
2. Cirugía de moderado a alto impacto nociceptivo, sumado al Opiode basal.
3. Cirugía de moderado a alto impacto nociceptivo manejada con planes de infusión continua de Antihiperalgésicos.
4. Bloqueos regionales simples; o continuos.

"Siempre realizar los Rescates con Opioides Agonistas Puros"

Como coadyuvantes en Bloqueos Neuroaxiales: Peridural y Raquídeo.

**“Siempre indicar Antieméticos reglados,
cada vez que usemos Opioides” ***

*Salvo en pacientes clasificados como de BAJO riesgo para desarrollar Náuseas y Vómitos Postoperatorios (NVPO), de acuerdo a las Guías de Consenso para el Manejo de NVPO publicadas en el 2014 por la ASA. *Anesth Analg Jan 2014, Vol 118; N°1*

"Se recomienda la vía oral para la administración de Opioides por sobre la endovenosa para la analgesia postoperatoria en pacientes que pueden utilizarla"
(Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)

"Se recomienda no utilizar infusiones basales de Opioides de rutina en regímenes con PCA endovenosa en pacientes adultos vírgenes de Opioides"
(Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)

"Se recomienda el monitoreo apropiado de la sedación, el estado respiratorio y de otros eventos adversos en pacientes que reciben Opioides sistémicos para la analgesia postoperatoria"
(Recomendación fuerte, calidad de evidencia baja)

APS/ASRA/ASA 2016

Asociación de Opioides

La asociación de Opioides en el plan analgésico es útil y válido cuando se indica un Opiode base en infusión continua o reglado por horario y uno distinto para hacer los rescates. Generalmente cuando se utilizan los Opioides menores en forma basal, es muy probable que se prefiera hacer los rescates con Opioides de menor latencia y mayor potencia, por ejemplo, Morfina.

Más allá de esta estrategia, no tiene demasiado sentido asociar fármacos con igual mecanismo de acción o que actúan sobre el mismo receptor ya que, cuando menos, competirán por él. Debe recordarse que la analgesia multimodal combina fármacos con diferente mecanismo de acción.

Un escenario distinto plantea el Tramadol, que posee un mecanismo de acción dual, lo cual ofrecería la posibilidad de ser asociado a un Opiode Puro y así aportar su efecto

inhibidor de la recaptación de aminas al efecto analgésico global del plan. Sin embargo, una revisión sistemática con metaanálisis publicada en el 2015, "Effect of combining Tramadol and Morphine in adult surgical patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials" concluye que: *"Hubo un efecto limitado pero significativo ahorrador de Morfina postoperatoria, con una diferencia de medias ponderada (DMP) de 26,9 (intervalo de confianza del 95%: 211,3 a 22,5 mg. Este efecto no se asoció con una disminución de los efectos adversos relacionados con la Morfina. No se observaron diferencias en la incidencia de náuseas, vómitos, sedación o escalofríos. No hubo disminución en la intensidad del dolor a las 24 h. **No encontramos ningún beneficio clínico significativo de la combinación de Tramadol EV y Morfina después de la cirugía.**"*

Sistema Monoaminérgico:

Las vías Serotoninérgica y Noradrenérgica actuarían inhibiendo o reduciendo la liberación de neurotransmisores pronociceptivos por parte de las fibras A delta y C por una acción directa presináptica; por una acción indirecta a través de la activación de interneuronas inhibitorias, por inhibición de interneuronas excitatorias; o bien por una acción postsináptica inhibitoria directa en la Neurona Nociceptiva Específica de Segundo Orden.

Se desconoce exactamente a través de qué mecanismos actúan los inhibidores de la recaptación de monoaminas en la reducción del dolor. Se piensa que el efecto antihiperalgésico de los antidepresivos, sería el resultado del incremento de la actividad conjunta de los sistemas moduladores endógenos descendentes noradrenérgicos y serotoninérgicos. Éstos sistemas proyectan al APME y controlan las vías aferentes del dolor.

Los Antidepresivos inhiben la recaptación de Noradrenalina y Serotonina en las respectivas terminaciones nerviosas, aumentando la concentración de estos neurotransmisores en la hendidura sináptica. Sin embargo, esto no explicaría del todo su efecto. Se proponen otras teorías como una acción neurotrófica, una acción reguladora de la plasticidad sináptica, cambios a largo plazo en la actividad entre diversos receptores, e incluso acciones supraespinales que contribuyan a reducir la percepción del dolor.

Se sabe que aquellos fármacos que inhiben la recaptación de Serotonina y Noradrenalina en forma conjunta, como **la Amitriptilina** y la **Duloxetina**, son los que realmente tienen efecto antinociceptivo - antihiperalgésico; no así los inhibidores selectivos de una sola de

ellas, como por ejemplo los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina, Ej.: Fluoxetina. Su mayor utilidad demostrada es en el manejo del dolor neuropático en un contexto de cronicidad. Debido a motivos farmacocinéticos relacionados con el lento inicio de su efecto, que toma días, es que no representan una herramienta útil a la hora de manejar el Dolor Agudo Perioperatorio.

El **Tramadol**, considerado un opioide de efecto "*mixto*", o "*dual*", contempla en su mecanismo de acción no sólo ser agonista mu, produciendo analgesia opioide débil; sino que se le atribuye el 70% de su acción analgésica a la inhibición de la recaptación de Serotonina y Noradrenalina, lo cual le imprime un efecto antihiperalgésico.

Tanto el Tramadol como su metabolito activo, el O-desmetiltramadol (M1), se unen a los receptores opioides. El metabolito tiene una afinidad 200 veces mayor, por lo que se considera al Tramadol una prodroga.

El Tramadol produce Analgesia y Antihiperalgnesia.

Consideraciones especiales del Tramadol:

- Puede incrementar el riesgo de crisis epilépticas si el paciente está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo, hipoxia o trauma cerebral.
- No suprime los síntomas del Síndrome de Abstinencia Opioide.
- **Síndrome Serotoninérgico:** en pacientes en tratamiento crónico con medicación pro-serotoninérgica como Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina, Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina, Antidepresivos Tricíclicos, IMAOS, Triptanes, ciertos Anticonvulsivantes, Antiparkinsonianos y Antipsicóticos.

El riesgo de desarrollar Síndrome Serotoninérgico es dependiente de la dosis.

Los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina inhiben la enzima CYP2D6 del Citocromo P450, inhibiendo así el metabolismo hepático del Tramadol, lo que eleva su concentración en plasma aumentando sus efectos en el SNC.

El cuadro clínico se instala tan pronto se administra el Tramadol o se aumenta su dosis, y sus manifestaciones pueden variar de intensidad. En los casos leves el paciente se mantiene afebril pudiendo presentar diarrea, temblor, taquicardia, diaforesis y midriasis. En

casos severos aparece hiperactividad neuromuscular y autonómica, estado mental alterado, síntomas gastrointestinales e incluso la muerte.

Tratamiento:

1 - Discontinuar el Tramadol y el agente serotoninérgico, ambos.

2 - Cuidados de soporte con el fin de normalizar signos vitales: Oxigenación, hidratación parenteral abundante, tratar la hipertermia. La temperatura central mayor a 41° es indicación de intubación endotraqueal y asistencia mecánica respiratoria con relajación neuromuscular. El tratamiento de convulsiones, agitación y rigidez muscular puede intentarse con benzodiazepinas.

En casos extremos se debe administrar Ciproheptadina, que es un agente bloqueante de la producción de Serotonina.

- En pacientes con Porfiria Aguda debe evitarse. Las pruebas in vitro han mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

Indicaciones del Tramadol

Manejo de dolor perioperatorio leve a moderado

- Reglado por horario EV o VO; en infusión continua endovenosa o por PCA.
- Como Rescate analgésico EV o VO.

Sistema Endocannabinoide:

El Sistema Endocannabinoide desempeña un papel modulador en diferentes procesos fisiológicos cerebrales como la nocicepción, la actividad motora, el aprendizaje y la memoria, como así también en el sistema inmune y cardiovascular, entre otros.

En el SNC existen múltiples localizaciones de receptores para Cannabinoides, tanto a nivel espinal como supraespinal; y en tejidos periféricos, especialmente en las células inmunes.

Los receptores involucrados en la modulación del dolor son los CB1. Estos receptores acoplados a la adenilciclasa al ser activados, la inhiben, lo que a su vez se traduce en una reducción de la liberación de Glutamato y Sustancia P.

Su principal agonista endógeno es la **Anandamida**.

Existe una intensa interacción entre la transmisión Endocannabinoide y el Sistema Opiode, demostrándose efectos sinérgicos.

La estimulación del Sistema Endocannabinoide produciría Analgesia y Antihiperalgnesia.

Un fármaco con actividad sobre los receptores cannabinoides es el **Paracetamol**.

Sistema Nervioso Simpático

El Sistema Nervioso Autónomo (SNA) se encarga de la regulación de las funciones involuntarias del organismo, del mantenimiento de la homeostasis interna y de las respuestas de adaptación ante las variaciones del medio externo e interno. Interviene en el control de la presión arterial, la motilidad digestiva, la sudoración y la temperatura corporal, entre otras. Es un sistema tónicamente activo, que mantiene a los órganos efectores en un estado de función intermedia.

Para el anestesiólogo es fundamental su conocimiento puesto que la cirugía gatilla una respuesta de estrés mediada en gran parte por el Sistema Nervioso Simpático y el objetivo principal es neutralizarla.

La Corteza Cerebral es el nivel más alto de integración somática y del SNA. Si bien, gran parte de las funciones del SNA se encuentran fuera del control consciente, las emociones y los estímulos somatosensoriales lo pueden condicionar y modificar profundamente.

El principal centro que organiza la actividad del Sistema Nervioso Simpático y Parasimpático es el Hipotálamo, controlando todas las funciones vitales e integrando los Sistemas Autónomo y Neuroendócrino.

En el Tronco Encefálico y Amígdalas Cerebelosas están localizados los centros de organización y respuesta **aguda** del SNA; allí se integran los ajustes hemodinámicos momentáneos y la automaticidad de la ventilación. Es la integración de los impulsos aferentes y eferentes a este nivel lo que permite la actividad tónica que caracteriza al SNA. (http://www.scardt.org/arxius/fisio_sna05.pdf).

Entre los receptores del Sistema Nervioso Simpático, los **alfa 2-adrenérgicos** adquieren relevancia en la modulación endógena del dolor.

Estos son receptores transmembrana que están asociados a proteínas-G excitables. Existen tres isoreceptores: alfa-2a, alfa-2b y alfa-2c.

- El agonismo alfa-2a promovería la sedación, hipnosis, analgesia, simpaticolisis, neuroprotección e inhibición de secreción de Insulina.

- El agonismo alfa-2b anularía el temblor, generaría la analgesia en el APME e induciría a la vasoconstricción en las arterias periféricas.
- El agonismo alfa-2c participaría en la cognición sensorial, el estado mental y actividad motora inducidos por el estímulo nocivo; así como la regulación del flujo de Epinefrina de la médula suprarrenal.

La estimulación de los receptores alfa-2 activa la proteína G y así reduce la entrada de calcio en las terminales nerviosas, que contribuiría a su efecto inhibitor en la liberación del neurotransmisor.

Esos receptores tienen ubicación presináptica, postsináptica y extrasináptica. No sólo existen receptores alfa 2-adrenérgicos en el APME, sino también en otras localizaciones de SNC y Periférico, en los ganglios autonómicos; y en las plaquetas, hígado, páncreas, riñón y ojo.

Los receptores alfa 2 presinápticos inhiben la liberación de NA en la hendidura sináptica por retroalimentación negativa. **Los agonistas alfa 2 a través de su acción central reducen el estímulo simpático** con un incremento concomitante del tono parasimpático y en consecuencia disminuyen las Resistencias Vasculares Sistémicas y el Gasto Cardíaco, **dependientes de la dosis y velocidad de administración.** Es decir, inhiben la descarga neuronal, lo que conlleva a la hipotensión, bradicardia, sedación y analgesia.

Las respuestas de otros órganos al agonismo alfa-2 incluyen disminución de la salivación, secreción y motilidad gástrica; inhibición de la liberación de Renina; aumento del índice de filtrado glomerular; mayor secreción de sodio y agua por los riñones, disminución de la presión intraocular; y una menor secreción de Insulina por parte del páncreas.

Fármacos Alfa 2-adrenérgicos:

Clonidina: relación afinidad alfa2 / alfa1 = 200/1

Dexmedetomidina: relación afinidad alfa2 / alfa1 = 1600/1

- **Clonidina**

Agonista Alfa 2-adrenérgico, es utilizada desde hace décadas como coadyuvante de la anestesia. Su infusión reduce los requerimientos anestésicos en general y de Opioides en particular, tanto en el intra como en el postoperatorio. A la vez que brinda estabilidad

hemodinámica, niveles más bajos de catecolaminas circulantes y mejora la diuresis por inhibición de la liberación de la hormona antidiurética. No produce depresión respiratoria. Y **ejerce un importante efecto antihiperalgésico.**

La Clonidina administrada por vía subaracnoidea prolonga el bloqueo sensitivo y motor, produce sedación, hipotensión arterial y bradicardia.

El sitio anatómico de acción de los Agonistas alfa-2 involucra receptores específicos ubicados en el APME, y supraespinales a nivel de la Protuberancia, más precisamente en el Locus Coeruleus.

El mecanismo de acción del efecto analgésico no es comprendido completamente aún. Su mecanismo analgésico supraespinal se asociaría a la interferencia en la transducción, mientras que el mecanismo espinal estaría relacionado con la activación de las vías noradrenérgicas descendentes; o bien a la reducción de la respuesta simpática espinal.

La modulación postsináptica contribuye a las acciones antinociceptiva y antihiperalgésica espinales de las drogas alfa 2-adrenérgicas. La aplicación directa de un alfa-2 agonista deprime directamente la actividad de las neuronas del APME y también inhibe la liberación de Sustancia P.

La FDA ha autorizado el uso de Clonidina intratecal, y peridural sola o en combinación con Anestésicos Locales para el manejo del dolor; la ANMAT en la República Argentina no autoriza el uso de Clonidina intratecal.

FDA Administración Federal de drogas.

ANMAT Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología.

- **Dexmedetomidina**

Agonista alfa2-adrenérgico de acción fundamentalmente central, tiene propiedades simpaticolíticas, sedantes y analgésicas, sin efecto depresor respiratorio significativo. Al ser más alfa 2-selectiva, es más eficaz que la Clonidina para la sedación y la analgesia.

Sus efectos simpaticolítico y antinociceptivo la volverían el complemento ideal de la analgesia sistémica en pacientes quirúrgicos portadores de cardiopatía isquémica. Sin embargo, en una publicación de la COCHRANE de marzo del 2018 acerca del uso de agonistas adrenérgicos Alfa 2 para prevenir las complicaciones cardíacas después de la cirugía mayor, sus autores concluyen: que los agonistas Alfa-2 adrenérgicos utilizados en forma preventiva, en general no evitan la muerte perioperatoria ni las complicaciones cardíacas graves. Para la cirugía no cardíaca, hay evidencia de calidad moderada a alta de

que estos agentes no evitan la muerte, el infarto de miocardio ni el accidente cerebrovascular. Por el contrario, hay evidencia de calidad moderada de que estos agentes tienen efectos adversos importantes, a saber, aumentan los riesgos de hipotensión y bradicardia. Para la cirugía cardíaca, hay evidencia de calidad moderada de que los agonistas adrenérgicos Alfa-2 no tienen efecto sobre el riesgo de mortalidad o infarto de miocardio, y que aumentan el riesgo de bradicardia. La calidad de la evidencia no fue adecuada para establecer conclusiones con respecto a los efectos de los agonistas Alfa-2 sobre el riesgo de accidente cerebrovascular o hipotensión durante la cirugía cardíaca.⁷

La Dexmedetomidina posee propiedades neuroprotectoras en modelos experimentales de isquemia cerebral y daño cerebral hipóxico isquémico en cerebros en desarrollo, altamente susceptibles a daños neuronales. En los últimos años ha aumentado el interés en su uso en neuroanestesia. El pensamiento predominante es que la Dexmedetomidina puede estar asociada con menos perturbación hemodinámica cerebral, mínima interferencia de monitoreo neurofisiológico, una mayor capacidad para lograr la sedación cooperativa sin compromiso respiratorio en procedimientos con ventilación espontánea y un control aceptable del dolor, sola o en combinación con analgésicos más potentes. Las dosis de infusión de rango bajo a medio de Dexmedetomidina parecen ejercer los beneficios descritos en el manejo neuroquirúrgico perioperatorio con base en alguna evidencia clínica actual, aunque todavía no existe una posología estándar para estas indicaciones. A pesar de ello persisten muchas incertidumbres con respecto a su uso clínico en neuroanestesia. No está claro si es proconvulsivo o anticonvulsivo, o cómo afecta a los Potenciales Evocados en diferentes patologías cerebrales, y hay una falta de evidencia clínica con respecto a la protección neuronal o toxicidad en pacientes con lesión neuronal previa.⁸

Hoy es ampliamente utilizada en la *sedación consciente* y en la prevención y tratamiento del delirio postoperatorio. Es eficaz en la prevención y en el control de los cuadros de tolerancia y/o abstinencia a otros sedantes y psicotrópicos. Comparada con otros sedantes, la Dexmedetomidina se ha asociado con una menor incidencia de delirio.

La Dexmedetomidina fue aprobada por la FDA en el año 1999 y en el 2008, es aprobada para la sedación de procedimientos en los pacientes no intubados.

La Dexmedetomidina también podría proporcionar antinocicepción por medio de mecanismos no espinales: la administración intra - articular durante la cirugía de rodilla mejora la analgesia postoperatoria. Los mecanismos sugeridos son la activación de los receptores Alfa-2a, inhibición de la conducción de las señales nerviosas por las fibras C y A-delta y la liberación local de encefalina.

Se ha demostrado que tiene la capacidad de acelerar el inicio y prolongar la duración del bloqueo cuando se usa como adyuvante del anestésico local para el bloqueo del plexo braquial. Produce disminución del dolor, mayor duración del bloqueo analgésico y disminución del consumo de Opioides. En diferentes revisiones se encontró que la adición de Dexmedetomidina a los Anestésicos Locales para el bloqueo del plexo braquial mejora significativamente la analgesia en los 18 estudios incluidos. Sin embargo, los pacientes que reciben Dexmedetomidina deben ser monitorizados continuamente por el efecto adverso potencialmente peligroso pero reversible: bradicardia intraoperatoria.^{8;9}

La infusión EV de alfa 2 agonistas:

- Disminuye de la PAS, PAD y FC.
- Reduce los requerimientos de Hipnóticos, Sedantes y Opioides.
- No altera la FR ni la Saturación de Oxígeno a la dosis recomendada.
- Tiene efecto antihiperalgésico.
- Atenúa la actividad simpática durante el período postoperatorio inmediato.

“Este efecto se relaciona con la dosis y con la velocidad de infusión”

Con dosis más altas habría una leve respuesta hipertensiva inicial.

Farmacocinética de Clonidina y Dexmedetomidina EV

	CLONIDINA	DEXMEDETOMIDINA
Dosis Media	Dc: 0,5 - 2 mcg/kg en 15 min Dm: 0,2 a 0,4 mcg/kg/ h	Dc: 0,3 - 1 mcg/kg en 15 min Dm: 0,2 - 0,7 mcg/kg/h
Latencia	5 min	5- 10 min
Efecto Pico	30 min	15 - 20 min
Vida 1/2 beta	7 a 20 h	2 – 2,5 h

Unión a Proteína plasmática	20 %	94 %
Metabolismo Hepático	50 %	Citocromo P450* Glucuronidación
Excreción	Renal (35 – 55% inalterada)	Renal* (95% metabolito inactivo)

**La dexmedetomidina muestra una cinética lineal a dosis terapéuticas (0,2 a 0,7 mcg/kg/h en infusión intravenosa) hasta por 24 horas. No existen metabolitos activos o tóxicos conocidos. Alrededor del 95% de la dosis total se recuperó en la orina y el 4% en las heces a los nueve días de la administración IV. Aproximadamente el 85% de la dosis total recuperada en la orina se excreta dentro de las 24 horas posteriores a la perfusión.*

"Se recomienda la adición de Clonidina como adyuvante para prolongar la analgesia en los bloqueos nerviosos periféricos a dosis única"
(Recomendación débil, calidad de evidencia moderada)

APS/ASRA/ASA 2016

Indicaciones alfa 2 agonistas

Plan de Analgesia Multimodal Segura / Anestesia Multimodal

En infusión continua EV en el intraoperatorio.

- Reduce requerimientos de Hipnóticos y Opioides.
- Simpaticolítico
- Efecto antihiperalgésico
- Prevención y tratamiento de la excitación del despertar
- Efecto neuroprotector y cardioprotector
- Analgesia postoperatoria

Sedación consciente

Coadyuvante en Bloqueos Periféricos e Infiltración de la Herida

Canales iónicos compuerta – ligando :

Receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA)

Dentro de los receptores neuronales, existe una familia que responden a Aminoácidos Excitatorios, son los llamados “**Receptores a Aminoácidos Excitatorios**” (R-AAE). Unos son canales iónicos, que al unirse su ligando, el Aminoácido Excitatorio, cambian su conformación, se abre el canal y aumenta la conductancia a iones. Son los “**Receptores Ionotrópicos**” o “**Canales iónicos compuerta-ligando**”.

La síntesis de agonistas y antagonistas artificiales ha permitido conocerlos mejor y en función de cuál es su agonista principal se los ha clasificado en receptores NMDA, AMPA y KAINATO. De estos tres, el más estudiado es el receptor NMDA.

Existen otros R-AAE que **no** son canales iónicos y están unidos a la Fosfolipasa C. Éstos ejercen su acción excitatoria en la neurona a través de segundos mensajeros, son los “**Receptores Metabotrópicos**”, de los cuales aún se sabe poco.

El receptor NMDA, cuyo agonista endógeno principal es el Glutamato, cumple funciones en diversas vías y circuitos del Sistema Nervioso; y en todos ellos **participa de procesos relacionados con el aprendizaje y la memoria**.

El receptor NMDA interviene en la plasticidad neural.

Tal es su rol en el dolor agudo y crónico: juega un papel clave en el desarrollo y el mantenimiento de la sensibilización central. **El estímulo repetitivo o muy intenso sobre estos receptores es capaz de generar daño neuronal por excitotoxicidad**. Esta sobreactivación del receptor NMDA permite una entrada desmedida de calcio al citosol que termina siendo tóxico para la célula, llevando a cambios del genoma y finalmente a la apoptosis.

Agonistas del receptor NMDA:

- L-Glutamato, L-Aspartato, N-Metil-D-Aspartato

Co-agonista: la presencia del aminoácido Glicina es necesaria para que el agonista excitatorio active al receptor NMDA. Existiría un sitio de unión específico para ésta. **La Glicina debe estar unida al receptor para que el Glutamato pueda abrir el canal.**

Antagonistas específicos:

- Competitivos: compiten con el Glutamato por su unión al receptor. Ej.: Ácidos Fosfónicos.
- No Competitivos: bloquean no competitivamente el canal iónico del receptor NMDA. **Ketamina**, Desipramina, Amitriptilina, Metadona, ciertos cationes bivalentes como: Ni⁺⁺, Co⁺⁺, Mg⁺⁺, Mn⁺⁺, Ca⁺⁺, entre otros. Normalmente el receptor NMDA está “bloqueado” por una molécula de Mg⁺⁺ cuando se halla en estado de reposo, la cual debe ser removida para activarlo.

En el contexto del manejo del Dolor Agudo Perioperatorio, podemos utilizar la **Ketamina**.

Farmacocinética	KETAMINA EV
Dosis Media	0,10 - 0,25 mg/kg
Latencia	30 - 60 s
Efecto Pico	1 min
Duración de Acción	5 - 15 min
Vida 1/2 beta	1 - 2 horas
Unión a Proteína	47 %
Metabolismo Hepático	Citocromo P450
Excreción	95% Renal

La Ketamina previene la sensibilización central.

Tiene efecto Analgésico

y Antihiperalgésico.

"Se recomienda el uso de Ketamina endovenoso como componente de la analgesia multimodal en adultos"

(Recomendación débil, calidad de evidencia moderada)

APS/ASRA/ASA 2016

En la búsqueda de disminuir el uso de Opiodes se ha generado un interés renovado en la Ketamina como analgésico en el contexto del dolor agudo. La misma se utiliza cada vez más en pacientes internados y en cirugía ambulatoria.

Parecería que el efecto analgésico de la Ketamina en el dolor agudo no solamente se deba a su antagonismo NMDA, sino además a su acción sobre receptores opioides mu, muscarínicos, monoaminérgicos y receptores GABA.

La APS, la ASRA y la ASA publicaron en el año 2018 una Guía de Consenso sobre el uso de Ketamina en Infusión Continua Endovenosa para el tratamiento del Dolor Agudo, en la que recomiendan:

Considerar **infusiones subanestésicas** de ketamina en pacientes:

- Sometidos a cirugías de alto impacto nociceptivo (Recomendación de grado B, moderado nivel de certeza).
- Dependientes de Opioides o Tolerantes a Opioides que se someten a cirugía (Recomendación de grado B, bajo nivel de certeza).
- Con apnea del sueño. En ellos la ketamina se puede considerar como un complemento para limitar los requerimientos de Opioides (Recomendación de grado C, bajo nivel de certeza).

También recomiendan:

- **Dosis de ketamina en bolo que no excedan de 0,35 mg/kg, y las infusiones que no excedan de 1 mg/kg/h** en medios sin control intensivo.

- Aunque reconocen las diferencias farmacocinéticas y dinámicas individuales (por ejemplo, la exposición previa a la Ketamina), que pueden justificar la dosificación fuera de este rango.

- Pueden ser necesarias dosis más bajas: 0,1 a 0,5 mg/kg/h para lograr un equilibrio adecuado de analgesia y efectos adversos (Recomendación grado C, moderado nivel de certeza).

- Pueden existir riesgo de bronco - aspiración, así como otros efectos adversos cardiovasculares y psicomiméticos. La reducción de la tasa de infusión disminuye la incidencia de tales efectos.

- El uso de Ketamina intranasal es beneficioso para el tratamiento del dolor agudo, ya que proporciona analgesia efectiva, amnesia y sedación durante procedimientos dolorosos. Se debería considerar en individuos con acceso EV difícil y niños.

(Recomendación de grado C, bajo a moderado nivel de certeza).

- Para la Ketamina oral, la evidencia es menos sólida, pero los estudios pequeños y los reportes de casos sugieren que puede proporcionar un beneficio a corto plazo en algunas personas con dolor agudo (Recomendación de grado C, bajo nivel de certeza).

- Existiría beneficio en la adición de Ketamina a un esquema de analgesia EV basado en Opioides con PCA para el manejo del dolor agudo y perioperatorio con el fin de reducir la dosis del Opiode (recomendación de grado B, moderado nivel de certeza).

- La evidencia es limitada para el beneficio de la Ketamina administrada por EV-PCA como el analgésico único para el dolor agudo o perioperatorio (recomendación de grado C, bajo nivel de certeza).

***A pesar de sus efectos adversos,
la Ketamina sigue siendo una herramienta poderosa y económica.
Se necesita más investigación.***

Canales iónicos voltaje – dependiente :

Canales de Sodio

Los Canales de Sodio, presentes en todas las membranas excitables, responsables de la generación y propagación de los potenciales de acción, son pasibles de ser bloqueados reversiblemente por los Anestésicos Locales (AL). De este modo, los AL interrumpen transitoriamente la transmisión nerviosa y estabilizan membranas.

Sucede también, que cuando se lesiona un nervio periférico, la expresión de estos canales de sodio sufre alteraciones y pueden aparecer descargas espontáneas y ectópicas de alta frecuencia. Los AL en dosis adecuadas por vía sistémica serían capaces de suprimir esta actividad aberrante de los canales de sodio, sin bloquear la conducción.

La mayoría de los AL son bases débiles fáciles de ionizar. La fracción no ionizada, cuya magnitud dependerá del pKa del AL y del pH del medio, es la que más fácilmente alcanza el interior del nervio. Una vez allí, vuelve a equilibrarse la relación fracción ionizada / fracción no-ionizada de acuerdo al pH del interior celular; y desde allí el AL (ambas

fracciones) acceden al Canal de Sodio y lo alteran, disminuyendo su conductancia al Sodio, en primer término, y también al Potasio.

La molécula del AL está básicamente constituida por:

- 1 grupo AMINO: polar o hidrofílico.
- 1 grupo AROMÁTICO: no polar o hidrofóbico.
- una cadena alquílica que los une a través de un enlace de tipo ÉSTER o AMIDA. Esto implicará diferencias en su metabolismo.

Factores que influyen en la latencia del AL:

- **pKa:** en función del pH del medio, será el porcentaje de fracción no ionizada, capaz de cruzar la membrana plasmática hacia el interior del nervio.
- **Tamaño de la molécula:** a mayor tamaño, mayor latencia.
- **Liposolubilidad:** a mayor liposolubilidad, mayor latencia.

Clasificación según el enlace entre la cadena alquílica y el núcleo aromático:

AMINO-AMIDAS	AMINO-ÉSTERES
Lidocaína	Procaína
Bupivacaína	Cocaína
Ropivacaína	Benzocaína
Levobupivacaína	Tetracaína

Los AL utilizados para bloqueos de conducción producen anestesia, analgesia y antihiperalgnesia.

"Se recomienda la infiltración con anestésicos locales en el sitio quirúrgico específico"

(Recomendación débil, calidad de evidencia moderada)

"Se recomienda el uso tópico de AL en combinación con bloqueos nerviosos antes de la posteoplastia"

(Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)

"No se recomienda la analgesia intrapleurales con anestésicos locales para el"

<p>control del dolor luego de cirugía torácica" (Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)</p>
<p>"Se recomienda el uso de técnicas regionales específicas del sitio quirúrgico en adultos y niños para procedimientos con evidencia que indique eficacia" (Recomendación fuerte, calidad de evidencia alta)</p>
<p>"Se recomienda el uso de técnicas regionales continuas con anestésicos locales cuando la necesidad de analgesia es probable que exceda la duración del efecto de una dosis única" (Recomendación fuerte, calidad de evidencia alta)</p>
<p>"Se recomienda la analgesia neuroaxial para procedimientos torácicos y abdominales mayores, particularmente en pacientes con riesgo de complicaciones cardíacas, pulmonares o íleo prolongado" (Recomendación fuerte, calidad de evidencia alta)</p>
<p>"Se recomienda el monitoreo adecuado en pacientes que reciben intervenciones neuroaxiales para analgesia perioperatoria" (Recomendación fuerte, calidad de evidencia baja)</p>
<p>APS/ASRA/ASA 2016</p>

Lidocaína Endovenosa (EV)

La infusión de Lidocaína EV dentro del plan de analgesia multimodal aporta un efecto antihiperálgico; a la vez que permite disminuir el requerimiento de Opioides. Por esto se vuelve una herramienta muy útil en pacientes o cirugías de riesgo para desarrollar dolor crónico o neuropático en casos en que los bloqueos regionales no sean una opción; y también en aquellas situaciones donde se necesite reducir los efectos secundarios del Opiode como náuseas y vómitos, e íleo, entre otros.

Se ha propuesto como indicador de la capacidad de generar *analgesia preventiva* de un fármaco, que su efecto analgésico persista más allá de 5,5 veces la vida media del compuesto, utilizándola como línea de corte para determinar cuándo una droga ya no es farmacológicamente activa. Esto ocurre con la Lidocaína EV, cuyo efecto analgésico

excede la duración de la infusión en más de 8,5 horas. La lidocaína pondría en marcha mecanismos que persisten más allá de su aclaramiento.

Es probable que el efecto antihiperalgésico de la infusión endovenosa de lidocaína no se deba de manera directa al bloqueo de los canales de sodio. En primer lugar, porque los niveles plasmáticos alcanzados a las dosis habituales sólo lograrían bloquear una proporción muy pequeña de canales neuronales de sodio; y en segundo lugar, porque un blanco importante son los granulocitos polimorfonucleares (PMN), y éstos no expresan tales canales de sodio.

Probablemente la Lidocaína EV ejercería interferencia con otros objetivos moleculares, en particular los implicados en la señalización inflamatoria. Algunos de los efectos proinflamatorios de la cirugía se atenúan con la infusión perioperatoria de Lidocaína. Existen ensayos preclínicos que han demostrado múltiples interacciones entre los AL y el sistema inmune.

Un ejemplo importante es la capacidad de los AL para bloquear el cebado de los PMN. El cebado se refiere a un proceso en el que la exposición de las células a ciertos mediadores conduce a una respuesta exagerada con liberación de citocinas y especies reactivas del oxígeno (ROS) tales como anión superóxido, cuando las células son posteriormente activadas por un segundo mediador.

Este mecanismo patológico se observa en varias situaciones clínicas como el Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto, el trauma y la cirugía. En ellos, la producción de ROS de los PMN es mucho mayor que en los controles sanos.

La infusión perioperatoria de Lidocaína reduce el dolor postoperatorio y acelera el retorno de la función intestinal en varios procedimientos abdominales abiertos y laparoscópicos. En la prostatectomía abierta, cirugía torácica y cirugía mayor de la columna vertebral, se ha demostrado que disminuye el dolor postoperatorio y el consumo de Opioides, y mejora la recuperación funcional. En la cirugía de mama, puede ayudar a prevenir el desarrollo de Dolor Postoperatorio Crónico. Sin embargo, no se han demostrado beneficios en la histerectomía abdominal, artroplastia total de cadera o cirugía renal.

La toxicidad por infusión de Lidocaína perioperatoria es extremadamente rara, pero puede presentarse con síntomas como tinnitus, entumecimiento perioral, convulsiones y arritmias cardíacas. Se puede considerar el monitoreo de los niveles plasmáticos de Lidocaína en pacientes con mayor riesgo de toxicidad como aquellos con función hepática o renal anormal o aquellos a los que no se les puede consultar sobre los síntomas precoces de la toxicidad.

“La Lidocaína en infusión continua endovenosa tiene efecto antihiperalgésico”

Lidocaína: Dc: 1 - 2 mg/kg en Inducción. Dm: 1 - 2 mg/kg/h

"Se recomienda el uso de Lidocaína Endovenosa en adultos en cirugía abdominal laparoscópica o convencional que no tienen contraindicaciones para recibirla"
(Recomendación débil, calidad de evidencia moderada)

APS/ASRA/ASA 2016

Canales de Calcio:

Los Canales de Calcio voltaje dependiente representan una vía importante de entrada de Calcio en las células excitables. Al abrirse, permiten el flujo de iones de Calcio a través del poro del canal hacia el interior celular, desencadenando múltiples procesos intracelulares como la contracción muscular, la liberación de neurotransmisores, la expresión génica, la modulación de la excitabilidad de la membrana, entre otros.

Los canales de Calcio constituyen el enlace fundamental entre el potencial de acción que recorre la membrana plasmática y las respuestas biomoleculares intracelulares.

A este nivel parecerían actuar ciertos anticonvulsivantes como los Gabapentinoides.

Farmacocinética de Gabapentinoides

	Dosis Media (mg)	Vida media (h)	Unión a Proteínas	Metabolismo Hepático	Excreción
Gabapentin	300 - 600 VO	5-7	3 %	No	Renal
Pregabalina	75 - 150 VO	6	No	No	Renal

El Gabapentin fue diseñado en un principio para funcionar como un agonista GABA y remedar así su acción central, sin embargo, esto no ocurre in vivo. Y aunque todavía su mecanismo de acción no ha sido dilucidado por completo, se sabe que tanto la Pregabalina como el Gabapentin actúan a nivel presináptico para inducir la liberación de GABA. Pero también suprimen la hiperexcitabilidad neuronal al inhibir los canales de Calcio dependientes de voltaje.

Los Gabapentinoideos tienen efecto antihiperalgésico.

Previenen la sensibilización central.

"Se recomienda el uso de Gabapentin o Pregabalina como componente de la Analgesia Multimodal"

(Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)

APS/ASRA/ASA 2016

Con estas herramientas farmacológicas a través de las diferentes vías de administración, sumado a todas las herramientas no farmacológicas aplicables en el contexto perioperatorio, junto a los adyuvantes y según las características del paciente, del procedimiento quirúrgico al que será sometido y de la institución donde estemos trabajando, podremos diseñar un plan de ANALGESIA PERIOPERATORIA MULTIMODAL SEGURA.

ALTO! RECURSOS FARMACOLÓGICOS ACTUALES

- ***Existen sistemas endógenos "blanco" del arsenal terapéutico; los fármacos que actúan sobre ellos podrían ser utilizados en un plan de AMS.***
- ***Los AINEs, al igual que los COX-Ibs, Paracetamol y Dipirona, ejercen un importante "Efecto ahorrador de Opioides" cuando son utilizados dentro de un plan de AMS.***
- ***Siempre indicar protectores gástricos, cuando usemos AINEs o COX-Ibs.***
- ***El Paracetamol es considerado un fármaco seguro con mínimo riesgo de efectos adversos severos cuando se lo utiliza a dosis óptima y por cortos períodos de tiempo. Su coadministración con AINEs produce analgesia sinérgica; con Opioides presenta "Efecto ahorrador de Opioides".***

- **La elección de Dipirona queda a criterio del anestesiólogo. Es un excelente analgésico con pobre efecto antiinflamatorio, con un mejor perfil de efectos adversos Gastrointestinales y cardiovasculares.**
- **La Dexametasona como parte de un regimen multimodal reduce la emesis postoperatoria y el dolor sin aumentar el riesgo de complicaciones de la herida.**
- **Los Opioides son analgésicos muy potentes en el control del dolor inflamatorio somático y visceral; se indican reglados por horario o en infusión continua, como dosis de rescate y como adyuvante en analgesia neuroaxial.**
- **Siempre indicar antieméticos reglados al utilizar Opioides reglados. Salvo en pacientes y cirugías de bajo riesgo para desarrollar NVPO.**
- **Son Fármacos Antihiperalgésicos: Ketamina, Clonidina, Dexmedetomidina, Lidocaína EV y los Gabapentinoideos. Todos reducen la sensibilización central. Son un recurso muy útil para utilizar en pacientes no candidatos a bloqueos de conducción, en cirugías de alto impacto nociceptivo y/o cuando se busca reducir los requerimientos de opioides.**

Referencias:

1. Brunton L., Hilal-Dandan R., Knollmann B C. "**Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics .13th Edition**". Ed.: McGrawHill.2018. ISBN: 978-1-25-958474-9.
2. Chong W-S, Johnson D. "*Update on Opioid Pharmacology*". *Actualización en la Farmacología de los Opioides*. Anestesia Tutorial de la semana 277, 3 de Diciembre de 2012. www.wafsahq.org.
3. Stamer UM, Stammschulte T, Erlenwein J, y col. "**Recommendations for the perioperative use of dipyron : Expert recommendation of the working group on acute pain of the German Pain Society, the scientific working group on pain medicine of the German Society for Anesthesiology and Intensive Care Medicine and the surgical working group on acute pain of the German Society for Surgery with participation of representatives of the Drug Commission of the German Medical Association**". *Anaesthesist*. 2019 Aug 8. doi: 10.1007/s00101-019-0622-y.
4. Björn Stessel, Michiel Boon, Caroline Pelckmans, y col. "**Metamizole vs. ibuprofen at home after day case surgery. A double-blind randomised controlled noninferiority trial**". *Eur J Anaesthesiol* 2019; 36:351–359.
5. Melanie Fieler, Christoph Eich, Karin Becke, y col. "**Metamizole for postoperative pain therapy in 1177 children. A prospective, multicentre, observational, postauthorisation safety study.**" *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32:839–843.
6. Stueber T1, Buessecker L, Leffler A, y col. "**The use of dipyron in the ICU is associated with acute kidney injury: A retrospective cohort analysis.**" *Eur J Anaesthesiol*. 2017 Oct;34(10):673-680. doi: 10.1097/EJA.0000000000000627.
7. Lin N., Vutskits L., Bebawy J.F., y col. "**Perspectives on Dexmedetomidine Use for Neurosurgical Patients.**" *J Neurosurg Anesthesiol* 2018; 00:000–000.
8. Vorobeichik L., Brull R., Abdallah F.W. "**Evidence basis for using perineural dexmedetomidine to enhance the quality of brachial plexus nerve blocks: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Review Article.**" *British Journal of Anaesthesia*, 118 (2): 167–81 (2017) doi: 10.1093/bja/aew411.
9. Hussain N., Grzywacz V.P., Ferreri C.A, y col. "**Investigating the Efficacy of Dexmedetomidine as an Adjuvant to Local Anesthesia in Brachial Plexus Block. A Systematic Review and Meta-Analysis of 18 Randomized Controlled Trials. REVIEW ARTICLE.**" *Reg Anesth Pain Med* 2017;42: 184–196.
10. Torrent A. "**¿Es Útil La Dexametasona En Anestesia? Actualización 2017.**" <https://anestesiario.org/2017/util-la-dexametasona-anestesia-actualizacion-2017>

CAPÍTULO 5

GESTIONANDO EL RIESGO

Riesgo es la posibilidad de que se produzca un daño.

La noción de riesgo suele utilizarse como sinónimo de peligro. El riesgo, sin embargo, está vinculado a la vulnerabilidad.

La **vulnerabilidad** humana es el grado en que las personas pueden ser susceptibles al daño, sufrimiento y muerte. Se relaciona con la capacidad de un individuo o de una comunidad para enfrentar eventos peligrosos o dañinos específicos en un momento dado.

Riesgo sanitario específicamente hace referencia a una medida de los posibles perjuicios para la salud de una población concreta derivados de la ocurrencia de una situación peligrosa, en éste caso dos pandemias “Dolor Postoperatorio” y “Error Sanitario”.

Según la OMS, en su reporte de marzo del 2018, *“el error médico - error sanitario- ocupa el 14º lugar en la lista de causas de morbilidad mundial. Uno de cada 10 pacientes sufre daños durante la estancia hospitalaria, (...) 50% se podrían prevenir. Uno de cada 10 pacientes sufre daños durante la estancia hospitalaria, (...) 50% se podrían prevenir...”*

Error: Falla de las acciones planificadas para alcanzar un objetivo deseado, ya sea por una planificación inadecuada o por una acción inadecuada ante un plan adecuado.

Para una planificación adecuada de la estrategia analgésica perioperatoria **multimodal y segura es fundamental el conocimiento y la comunicación.**

Es fundamental el conocimiento de:

- Efectos adversos y contraindicaciones de fármacos.
- Interacciones farmacológicas.
- Asociaciones "Recomendables", "de Mayor Vigilancia" y "Peligrosas".
- Complicaciones potenciales de técnicas analgésicas regionales.
- Monitorización adecuada.

Efectos adversos

FÁRMACO	EFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES
AINEs	<p>Los efectos adversos de los AINEs deben pensarse en función de su selectividad por la COX 2 observando así 2 grandes grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AINEs “tradicionales” o no-selectivos, como el Ibuprofeno o el Ketorolac, quienes al inhibir tanto la COX 1 como la 2, producen: <ul style="list-style-type: none"> -Lesión de la mucosa gástrica a corto plazo. -Hemorragias. Trastornos de coagulación. • AINEs con mayor selectividad por la COX 2 como el Diclofenac, el Meloxicam y los COX-ibs propiamente dichos, diseñados en su momento en la búsqueda de reducir estos efectos adversos descriptos, bloquean con mayor intensidad la actividad de la COX 2 y así rompen el equilibrio entre las PG vasodiladoras-antiagregantes y los tromboxanos vasoconstrictores-procoagulantes en favor de estos últimos. Con lo cual, reducen sólo un poco el potencial gastrolesivo; mientras suman el riesgo de Eventos vasculares isquémicos: IAM, ACV... <p>Ambos grupos comparten: -Nefrotoxicidad.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Broncoespasmos en atópicos -Hipersensibilidad
Diclofenac	Hepatotoxicidad
COX-ibs	Eventos vasculares isquémicos a corto plazo. Lesión de la mucosa gástrica a largo plazo.
Corticoides	Lesión de la mucosa gástrica Hiperglucemia Hipertensión arterial Inmunosupresión
Paracetamol	Hepatotoxicidad.
Dipirona	Hipersensibilidad - Aplasia medular.
Opioides Puros	Náuseas y Vómitos. Sedación - Depresión respiratoria. (*) Retención Urinaria - Íleo. Constipación - Prurito. Aumento tono esfínter de Oddi. Alteración inmunidad celular (?)

Tramadol Meperidina	Idem + Síndrome Serotoninérgico.
Morfina	<i>Liberación de histamina</i> por degranulación de mastocitos, relacionado con la velocidad de administración: lo que conduce a la vasodilatación e hipotensión arterial, broncoconstricción, rush urticariano, etc. ("Reacción anafilactoide")
Dextropropoxifeno Meperidina	Convulsiones (por acumulación de sus metabolitos tóxicos Nor-).
Ketamina	Alucinaciones. Náuseas y Vómitos - Sialorrea. Hipertensión Arterial - Arritmias.
Alfa 2 Agonistas	Sedación - Bradicardia - Hipotensión arterial - Paro cardíaco (**)
Anestésicos Locales (AL)	Neurotoxicidad: Convulsiones. Cardiotoxicidad: Arritmias - Fibrilación Ventricular - Colapso Cardiovascular.
Gabapentinoides	Sedación - Desorientación - Mareos.

(*) **Depresión respiratoria por Opioides.**

Los Opioides deprimen todas las fases de la actividad respiratoria: frecuencia respiratoria, volumen minuto y volumen corriente; y producen una respiración irregular y aperiódica.

La reducción del volumen respiratorio se debe principalmente a la disminución de la frecuencia respiratoria.

Mecanismos subyacentes a la depresión respiratoria

Los Opioides deprimen la respiración a través de los receptores MOR, en parte por un efecto depresor directo sobre la generación del ritmo, con cambios en el patrón respiratorio y la frecuencia observada a dosis menores que los cambios en el volumen corriente. Una propiedad clave de los efectos Opioides sobre la respiración es la depresión de la respuesta ventilatoria al aumento de CO₂. Este efecto está mediado por la depresión que causa el Opiode en la excitabilidad de las neuronas quimiosensoriales del tallo cerebral.

Factores que exacerban la depresión respiratoria inducida por Opioides incluso a dosis terapéuticas:

- **Otros fármacos.** La combinación de Opioides con otros medicamentos depresores del SNC, como anestésicos generales, sedantes o alcohol, produce depresión de la actividad respiratoria por un efecto aditivo.

- **El sueño.** El sueño natural produce una disminución en la sensibilidad del centro medular para el CO₂; los efectos depresores de la Morfina y el sueño son al menos aditivos. **La apnea obstructiva del sueño** se considera un factor de riesgo importante para aumentar la probabilidad de depresión respiratoria mortal.
- **Edad.** Los recién nacidos y los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de depresión respiratoria.
- **Enfermedad.** Los Opioides pueden causar depresión respiratoria en pacientes con enfermedades cardiopulmonares o renales crónicas porque pueden manifestar una desensibilización de su respuesta al aumento de CO₂.
- **EPOC.** También se puede observar una mayor depresión en pacientes con EPOC y apnea del sueño secundaria a una disminución del impulso hipóxico.
- **Alivio de dolor.** Debido a que el dolor estimula la respiración, la eliminación de la condición dolorosa (como con la analgesia que resulta del uso terapéutico del Opiode) reducirá el impulso ventilatorio y conducirá una aparente depresión respiratoria.

Efectos respiratorios comparativos de diferentes Opioides

Numerosos estudios han comparado la Morfina y los Opioides similares a la Morfina con respecto a sus proporciones analgésicas y su relación con las actividades depresoras respiratorias, y la mayoría ha encontrado que, cuando se usan dosis equianalgésicas, no hay una diferencia significativa.

Opioides. Manejo seguro

Los Opioides se consideran "fármacos de alto riesgo" porque al utilizarse incorrectamente presentan mayor probabilidad de causar eventos adversos severos. Su manejo seguro se considera un objetivo prioritario dentro las recomendaciones de mejora de seguridad del paciente.

Los errores más frecuentes son sobredosificación (especialmente al rotar Opioides y en pacientes vírgenes de tratamiento con Opioides), administración de múltiples Opioides, no considerar interacciones con otros medicamentos, uso inapropiado en pacientes de riesgo, administración incorrecta, error en el cálculo y en la preparación de infusiones, infravaloración del dolor y seguimiento inadecuado o insuficiente de los pacientes.

Las causas a las que se atribuyen estos errores son desconocimiento por parte del personal de salud respecto de dosis, intervalos y características de los Opioides; **problemas de comunicación entre los profesionales sanitarios**, desconocimiento de métodos de evaluación del dolor y de la correcta monitorización de los tratamientos.

Recomendaciones para una práctica segura:

- ✓ Rotular las infusiones endovenosas y por catéteres.
- ✓ Indicar la frecuencia de control de signos vitales.
- ✓ Garantizar la disponibilidad de Naloxona y protocolo de actuación.
- ✓ Definir pacientes bajo tratamiento previo y pacientes vírgenes de Opioides.
- ✓ Revisar el tratamiento analgésico Opiode previo que mantiene el paciente, verificando dosis, formulación y frecuencia de administración.
- ✓ En pacientes con parche de Buprenorfina, con dolor leve a moderado, se debe continuar con el parche, y no administrar Opiode de rutina; con dolor moderado a severo en cirugía electiva, se debe retirar el parche y posponer cirugía por 3 días; y en cirugía de urgencia, retirar el parche y abordar al paciente en cuidados intensivos para monitoreo estricto, intentando infusiones continuas endovenosas de Antihiperálgicos como Alfa 2-agonistas o Lidocaína asociadas a altas dosis de Opioides.
- ✓ Si están presentes factores de riesgo para depresión respiratoria tales como apnea obstructiva del sueño, obesidad mórbida con riesgo de apnea del sueño, edad avanzada, uso de medicación depresora del SNC, enfermedad pulmonar o cardíaca preexistente y el paciente tiene indicado Opioides, éste debe ser monitorizado en unidades de cuidados intensivos.
- ✓ Antes y después de administrar los Opioides de rescate se debe realizar una valoración basal y posterior de **frecuencia respiratoria**, frecuencia cardíaca, presión arterial, **nivel de sedación**, intensidad de dolor y administración de sedantes u Opioides previamente. Registrar las dosis administradas.

(**) Recordar que Devereaux y col. publicaron en el N Engl J Med en 2014 que dosis bajas de clonidina no redujeron la tasa de muerte o el infarto de miocardio en cirugía no cardíaca, sino que aumentaron el riesgo de hipotensión clínicamente importante y paro cardíaco no mortal. Se recomienda un manejo cauteloso del uso de agonistas alfa 2, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular grave.

Prologación del QT. Riesgo de Torsión de Puntas

Factores de Riesgo:

- Demográficos: sexo femenino, edad avanzada.
- Bioquímicos: trastornos electrolíticos (hipopotasemia).
- Genéticos: anormalidades de los canales iónicos.
- Insuficiencia Hepática.
- Insuficiencia Renal.
- Predisponentes Cardíacos: síndrome de QT largo oculto, bradicardia, prolongación del intervalo QT basal, reciente cardioversión con prolongación de QT por drogas, cardiopatías subyacentes como insuficiencia cardiaca, hipertrofia ventricular izquierda, infarto de miocardio.
- Fármacos que prolongan el QT como Diuréticos y Digoxina cuando se utilizan de modo **simultáneo, en altas concentraciones y a una rápida tasa de infusión intravenosa.**

Fármacos relacionados con la prolongación del intervalo QT

Antiarrítmicos: Amiodarona, Disopiramida, Dronedarona, Flecainida, Sotalol.

Antibióticos: Macrólidos (Eritromicina, Claritromicina, Azitromicina), Quinolonas (Levofloxacin, Moxifloxacin).

Antifúngicos: Fluconazol, Ketoconazol.

Antidiarreicos y antieméticos: Domperidona, Granisetron, Ondansetron.

Antimaláricos: Quinina, Cloroquina.

Antihistamínicos: Hidroxizina.

Antipsicóticos: Clorpromazina, Clozapina, Droperidol, Flufenazina, Haloperidol, Olanzapina, Pimozida, Paliperidona, Quetiapina, Risperidona.

Antidepresivos: Amitriptilina, Citalopram, Escitalopram, Dosulepin, Doxepina, Fluoxetina, Imipramina, lofepramina.

Antirretrovirales: Foscarnet.

Inhibidores de la proteína quinasa: Sorafenib, Sunitinib.

Analgésicos: Metadona, Dextropropoxifeno.

Contraindicaciones

FÁRMACOS	CONTRAINDICACIONES
AINEs	Hipersensibilidad. Úlcera péptica - Hemorragia Digestiva Alta. Hipovolemia - Deshidratación - Insuficiencia Renal. Patología Cardiovascular (Diclofenac, Meloxicam). Insuficiencia hepática. Mastocitosis.
COX-Ibs	Hipersensibilidad. Patología Cardiovascular. Insuficiencia hepática. Mastocitosis.
Corticoides	Hipersensibilidad. Úlcera péptica - Hemorragia Digestiva Alta. Diabetes (Relativa) - Hipertensión arterial (Relativa).
Paracetamol	Hipersensibilidad. Insuficiencia Hepatocelular grave. Hepatitis vírica. Etilismo (Relativa).
Dipirona	Hipersensibilidad – Agranulosis previa asoc. a Dipirona. Insuficiencia Renal (Relativa), Hipovolemia, Deshidratación
Opioides Puros	Hipersensibilidad. <i>Las demás son todas relativas:</i> Patología Respiratoria Obstructiva. Obesidad Mórbida. Apneas de Sueño. Atopía, Asma (Morfina). Obstrucción Urinaria. Pancreatitis. Depresión del Sensorio. Mastocitosis.
Tramadol	Idem. Tratamiento crónico con IMAOs (Absoluta). Tratamiento crónico con Antidepresivos Tricíclicos o Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Aminas a altas dosis (Relativa).

Ketamina	Trastornos Psiquiátricos - Hipertensión arterial - Arritmia.
Alfa 2-Agonistas	Bloqueo AV de 2° y 3° Inestabilidad hemodinámica / Hipotensión arterial. Disfunción ventricular severa Bradicardia <50latidos/min, Enfermedad cerebrovascular grave Hipersensibilidad <i>Mayor monitorización en DBT de larga data; en HTA mal controlada y en pacientes en tratamiento co Beta-bloqueantes, calcio antagonistas y glucósidos cardíacos porque se potencian los efectos hipotensivos y bradicardizantes.</i>
AL	Hipersensibilidad.
Lidocaína EV	Hipersensibilidad - Trastorno de Conducción Cardíaca. Insuficiencia Cardíaca.
Gabapentinoides	Hipersensibilidad. Depresión del Sensorio.

*Es difícil generalizar y ser categóricos al definir cuándo una contraindicación de un determinado fármaco es absoluta o relativa, sin limitar la actividad del médico. Son muchas las variables que juegan en la decisión cuando se está frente al paciente real, en la situación real. **La evidencia es a veces controvertida y juzgar el Riesgo/Beneficio a la hora de elegir es parte del juicio crítico que debemos desarrollar.***

Contraindicaciones para las infusiones de Ketamina en el contexto del manejo del dolor agudo.

“Según las recomendaciones 2018 de la APS/ASRA/ASA, la evidencia indica que se debe evitar la Ketamina en individuos con...”

- Enfermedad cardiovascular mal controlada (evidencia de grado C, nivel de certeza moderado)
- Embarazo o psicosis activa (evidencia de grado B, nivel de certeza moderado).
- Para la disfunción hepática, la evidencia apoya que las infusiones de Ketamina deben evitarse en personas con enfermedad grave (ej. Cirrosis) y usarse con precaución (es decir, con el monitoreo de las pruebas de función hepática antes de la infusión y durante las infusiones en vigilancia de elevaciones) en individuos con Enfermedad moderada (evidencia de grado C, bajo nivel de certeza).
- La evidencia indica que se debe evitar la Ketamina en individuos con presión intracraneal elevada y presión intraocular elevada (evidencia de grado C, bajo nivel de certeza).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Tres definiciones importantes para recordar... (Goodman & Gillman)

Efecto aditivo: *"el efecto combinado de dos fármacos equivale a la suma del efecto de cada uno administrado por separado."*

Generalmente ocurre cuando dos fármacos actúan sobre el mismo receptor o presentan el mismo mecanismo de acción.

Efecto sinérgico: *"el efecto combinado supera la suma de los efectos de cada uno de ellos administrado por separado."*

Se produce cuando dos fármacos concurren a la misma acción a través de diferentes mecanismos o diferentes receptores.

Efecto de potenciación: *"es la aparición de un efecto tóxico por un fármaco a consecuencia de la presencia de otro".*

Las interacciones farmacológicas se pueden producir por mecanismos farmacocinéticos y/o farmacodinámicos. A veces puede ocurrir que una misma interacción entre dos fármacos sea consecuencia de ambos mecanismos actuando concurrentemente.

En anestesiología se utilizan premeditadamente interacciones conocidas entre dos fármacos para mejorar la eficacia de una determinada técnica, disminuir los efectos secundarios de fármacos aislados o revertir sus efectos. Uno de los ejemplos más claros de interacción sinérgica utilizada es la que existe entre los agentes inhalatorios y los

Opioides durante la anestesia general. Otro claro ejemplo es **la Analgesia Multimodal Perioperatoria**.

"No todas las interacciones farmacológicas son peligrosas"

Sin embargo, en otros casos sí lo son y pueden afectar a la seguridad del paciente debiendo ser previstas y evitadas.

Tengamos algunas presentes

Interacciones Farmacocinéticas	Droga 1	Droga 2	Consecuencia
Incompatibilidad fisicoquímica Diferente pH	Diclofenac	Midazolam y otros fármacos	Administrar por separado porque precipitan
Absorción	Epinefrina	AL	Prolonga duración del bloqueo. Reduce riesgo de toxicidad
Distribución Unión a proteínas plasmáticas.	Fentanilo	Antidepresivos Tricíclicos, AAS.	Aumento de la biodisponibilidad del Fentanilo: riesgo de depresión respiratoria
Metabolismo Citocromo P450 (inducción o inhibición enzimática)	Opioides (excepto Morfina)	IMAOs (inhibición enzimática)	Depresión del SNC
Metabolismo Glucuronidación*	Morfina	Dipirona (inducción enzimática)	Aumenta metabolito activo M 3-G
Eliminación	Opioides	Anestésicos Inhalatorios	En Ventilación espontánea, disminuyen la eliminación de los gases al disminuir la ventilación

**La Morfina se metaboliza principalmente por glucuronidación, por lo que su potencial de presentar interacciones farmacocinéticas es bajo. Los Opioides son los analgésicos de elección cuando hay que asociar fármacos que interaccionan con la Citocromo P450.*

Interacciones Farmacodinámicas	Droga 1	Droga 2	Consecuencia
ANTAGONISMO	Opioides Puros	Naloxona	Reversión de la analgesia y efectos adversos. Síndrome de Abstinencia
	Opioides Puros	Agonista Parcial a altas dosis (Buprenorfina). Agonista - Antagonista (Nalbufina).	Idem
	AINEs	AAS a dosis antiagregante. Clopidogrel.	Pérdida del efecto antiagregante y cardioprotector del AAS.
EFEECTO SINÉRGICO O ADITIVO	Opioides	Anestésico, Opioides, Benzodiacepinas. Gabapentinoides. Agonistas Alfa 2. Magnesio.	Sedación. Depresión respiratoria
	Opioides	Paracetamol. AINEs. COX-ibs	Analgesia
	AINEs	Paracetamol.	Analgesia
	AL neuroaxial	Opioides. Agonistas Alfa 2	Analgesia
	Opioides	Lidocaína EV. Ketamina. Clonidina	Analgesia
EFEECTO ADITIVO	Opioides	Opioides	Sedación Depresión respiratoria Analgesia
	AINEs/ COX-ibs	Antiagregantes plaquetarios Acenocumarol/Warfarina Dabigatrán. Rivaroxabán y Apixabán	Aumenta complicaciones hemorrágicas y efectos lesivos
	Tramadol	IMAO, IRSS	Síndrome serotoninérgico
	Anestesia general	Bloqueo con dosis anestésica de AL.	Impacto hemodinámico (< gasto cardíaco)
	Sedación profunda*	Bloqueo neuroaxial	Hipoventilación. Hipercarbia.

ASOCIACIONES. RELEVANCIA CLÍNICA

Teniendo en cuenta los efectos adversos, contraindicaciones e interacciones de los diferentes fármacos más frecuentemente usados, es importante clasificar las asociaciones en función de su relevancia clínica.

- *Asociación recomendable.*
- *Asociación de Mayor Vigilancia: requiere ajustar las dosis individuales y/o los intervalos.*
- *Asociación Peligrosa, que desaconsejamos.*

Algunas asociaciones recomendables.

AINEs o COX-ibs + PARACETAMOL.

AINEs o COX-ibs + PARACETAMOL + OPIOIDES.

AINEs o COX-ibs + PARACETAMOL + BLOQUEO CONTINUO o SIMPLE.

AINEs o COX-ibs + PARACETAMOL + ALFA 2 AGONISTA + OPIOIDES.

AINEs o COX-ibs + PARACETAMOL + KETAMINA + OPIOIDES.

AINEs o COX-ibs + PARACETAMOL + LIDOCAÍNA EV + OPIOIDES.

ANESTESIA GENERAL + BLOQUEOS REGIONALES ANALGÉSICOS.

Algunas asociaciones de Mayor Vigilancia: requieren ajustar las dosis individuales y/o los intervalos.

OPIOIDES + BENZODIACEPINAS GABAPENTINOIDES HIPNÓTICOS / Mg⁺⁺ LIDOCAÍNA EV CLONIDINA	SEDACIÓN DEPRESIÓN RESPIRATORIA
BLOQUEO ESPINAL +/- BLOQUEO PERIFÉRICO + SEDACIÓN	DEPRESIÓN RESPIRATORIA COLAPSO CARDIOVASCULAR
OPIOIDES + KETAMINA	NÁUSEAS Y VÓMITOS
DEXTROPROPOXIFENO – SEVOFLUORANO ONDANSETRON – OTROS Fármacos QT largo	PROLONGACIÓN INTERVALO Q-T
AINEs o COX-ibs + CORTICOIDES	HEMORRAGIA DIGESTIVA
AINEs o COX-ibs + PARACETAMOL + ALFA 2 AGONISTA +/- KETAMINA +/- LIDOCAÍNA EV *	BRADICARDIA / ASISTOLIA HIPOTENSIÓN SEDACIÓN DEPRESIÓN RESPIRATORIA

**Antihiperálgicos en IC y/o UD durante el intraoperatorio. Puede continuarse uno de ellos las 24h siguientes del POP.*

Algunas asociaciones peligrosas, que desaconsejamos.

ANESTESIA GENERAL + BLOQUEO NEUROAXIAL ANESTÉSICO

BLOQUEO ANALGÉSICO/ANESTÉSICO + LIDOCAÍNA EV

BLOQUEO NEUROAXIAL ANESTÉSICO + BLOQUEO PERIFÉRICO ANESTÉSICO

DIFERENTES AINEs o COX-Ib ENTRE SÍ

MORFINA NEUROAXIAL + CLONIDINA NEUROAXIAL

MORFINA NEUROAXIAL + OPIOIDES, SEDANTES, HIPNÓTICOS o Mg++ SISTÉMICOS

BLOQUEO REGIONAL + SEDACIÓN PROFUNDA

ANTIAGREGANTES/ANTICOAGULANTES + AINEs o COX Ibs o BLOQUEO

COMPLICACIONES POTENCIALES de TÉCNICAS ANALGÉSICAS REGIONALES

Existen cuatro complicaciones principales que pueden suceder en cualquier Bloqueo, tanto Neuroaxial como Periférico: Infección; Hemorragia y/o Hematoma; Toxicidad sistémica por Anestésico Local y Lesión Nerviosa.

Si bien la incidencia global de éstas es muy baja, debemos contar con los protocolos de actuación correspondientes para evitar que ocurran.

1- Infección. Prevenir respetando:

- Lavado de manos con técnica quirúrgica.
- Condiciones de asepsia y antisepsia.
- Control del número de personas en quirófano y su circulación.
- Tiempo de permanencia de catéteres. En catéteres peridurales se recomienda la tunelización si éstos han de permanecer más de 72 horas.
- Protocolos de actuación ante desconexión o salida de catéter.

Absceso peridural: complicación extremadamente rara que se desarrolla generalmente en presencia de bacteriemia o por extensión de infecciones contiguas al sitio de punción.

Clínica: Los síntomas aparecen 3 a 5 días después del Bloqueo Peridural; el paciente debuta con dolor severo en región dorsal, fiebre, leucocitosis y déficit neurológico (paresia, o parálisis motora, hiposensibilidad en miembros inferiores, shock medular).

Diagnóstico por imágenes: la TAC / RMI muestran masa peridural.

Tratamiento: descompresión quirúrgica y toilette de emergencia. La cirugía dentro de las 12 horas de aparición de los síntomas es de buen pronóstico, con alta proporción de recuperación neurológica completa. El pronóstico cambia drásticamente luego de pasadas las 36 horas.

Conducta anestesiológica inmediata:

Ante la presencia de signos de infección se debe solicitar imágenes e interconsulta de urgencia por neurocirujano.

*"Masa peridural en imágenes + signos de infección + antecedente de punción,
hacen el diagnóstico"*

2- Hemorragia – Hematoma. Prevenir poniendo en práctica:

- Durante la anamnesis, el screening de Factores de Riesgo de Sangrado: Anticoagulación / Antiagregación / Coagulopatías.
- Laboratorio: TP, KPTT, Recuento de plaquetas.
- En pacientes antiagregados / anticoagulados es necesario conocer: tiempo mínimo de suspensión y de reinicio de dosis antes y después de la realización del bloqueo o retiro de catéter; laboratorio de control a solicitar según el fármaco utilizado y en coagulopatías.

FÁRMACO	Tiempo ÚLTIMA DOSIS ANTES de Punción o RETIRO de catéter	Tiempo de REINICIO de DOSIS LUEGO de Punción o RETIRO de catéter
HNF < 15 000 UI/día	4 h	60 min
HNF tratamiento	4 a 6 h	60 min
HBPM profilaxis	12 h	6 h
HBPM tratamiento	24 h	6 h punción única 12 h con catéter
Anticoagulantes Orales	3 días con INR < 1.4	24 h
Inhibidores del Factor X Rivaroxaban Dabigatran	3 días 5 días	Para todos: 6 h tras retirar catéter o punción simple 24 h si fue punción traumática
Clopidogrel	7 días	12 h
Ticlopidina	14 días	12 h
Argatroban	4 h	2 h
Cilostazol	5 días	
AINEs	No	No
AAS < o = 100 mg/día	No	No

Pruebas de Coagulación útiles para control de la normalización de la coagulación en el paciente que está utilizando antiagregantes / anticoagulantes:

FÁRMACO	TP – RIN	KPTT	TIEMPO DE SANGRÍA
Antiagregantes Plaquetarios	Normal	Normal	+++
Cumarínicos	+++	+	Normal
Heparina sódica	+	+++	+/Normal
HBPM	Normal	Normal	Normal

+++ : Característicamente se encuentra elevado con ese fármaco.

+++ : Útil para control de la normalización de la coagulación en el paciente

+ : Puede estar movido.

Hematomas neuroaxiales:

Incidencia de hematoma peridural: 1 en 150.000 anestésias neuroaxiales.

Incidencia de hematoma subaracnoideo: 1 en 220.000 anestесias neuroaxiales.

Clínica: dolor lumbar asociado a déficit motor y sensitivo de aparición temprana en las primeras horas o primer día post-punción; alteración de reflejos, parálisis flácida, trastornos esfinterianos y meningismo.

El paciente puede presentar como antecedente: punción traumática, técnica dificultosa, uso de fármacos antiagregantes o anticoagulantes o coagulopatía no detectada en el preoperatorio.

Diagnóstico por imágenes: RNM, TAC, Mielografía.

Tratamiento: descompresión quirúrgica. La laminectomía efectuada dentro de las 6 a 8 horas de aparecidos los síntomas, ofrece las mejores posibilidades de recuperación neurológica completa.

Conducta anestesiológica inmediata:

Ante la presencia de signos de hematoma neuroaxial se debe solicitar imágenes e interconsulta de urgencia por neurocirujano.

Evaluación del déficit neurológico cada hora hasta que se realice la laminectomía.

Clínica + antecedente de bloqueo neuroaxial + antecedentes deben llevar a solicitar RMI y laminectomía de emergencia"

3- Toxicidad sistémica por AL.

Medidas de Prevención:

- Aspirar siempre antes de inyectar cada dosis.
- Realizar dosis de prueba con Adrenalina.
- Inyectar la dosis total de forma fraccionada.
- Respetar dosis máximas según peso y patología. No olvide sumar dosis de AL administrados por diferentes vías.
- Considerar dosis de AL según agregado o no de Epinefrina.
- Al utilizar dos AL simultáneamente no olvide la sinergia.

**"Siempre mantenga la comunicación con el paciente y monitoree
30 minutos luego de su administración"**

- Alerta en cirugía plástica: solución de Hartmann.
- Conocer y buscar signos precoces de toxicidad.
- Detección precoz de inyección intravascular accidental.
- Factores de riesgo de toxicidad: edad avanzada, cardiopatías, arritmias, enfermedades metabólicas, hepatopatías, hipoproteinemia, anemia y acidosis. Recuerde que hay menor unión a proteínas plasmáticas en niños, embarazada y adultos mayores.
- Disponer de rescate lipídico en la institución.

	Lidocaína	Bupivacaína	Ropivacaína	Levobupivacaína
pKa	7,9	8,1	8,07	8,05
Unión a proteínas	65-70% adulto 25-30% pediát.	85-95 % adulto 50-70% pediátrico	85-95%	95-97%
Latencia	corta	intermedia	intermedia	intermedia
Dosis máxima SIN Epinefrina	2 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg
Dosis máxima CON Epinefrina	7 mg/kg	2,5 mg/kg	3 mg/kg	3 mg/kg

Toxicidad por AL: el diagnóstico es eminentemente clínico frente a signos y síntomas de toxicidad neurológica y/o cardiovascular.

Neurológicos:

- Sabor metálico y adormecimiento en la boca, diplopía, tinitus y mareos.
- Excitación: agitación, confusión, mioclonías y convulsiones.
- Depresión: somnolencia, obnubilación, coma o apnea.

Cardiovascular:

- Hipertensión y taquicardia; progresiva hipotensión.
- Bloqueo de la conducción, bradicardia y asistolia.
- Arritmias ventriculares: Taquicardia, Torsión de Puntas y Fibrilación Ventricular.

Conducta anestesiológica inmediata:

- **Suspenda la administración de AL**
- **Solicite ayuda**
- **Ante Paro cardiaco comience con maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP)**
- **Ante la sospecha administre Adrenalina a dosis bajas: 10 -100 mch**
- **Trate las convulsiones:**
 - **Midazolam: 0,05 - 0,1 mg/kg**
 - **Tiopental 1 mg/kg**
 - Propofol: 0,5 a 2 mg/kg**
- **Rescate Lipídico: en caso de paro cardiaco inducido por AL que no responde a la RCP o ante progresión rápida de toxicidad, administrar infusión EV de lípidos al 20% de la siguiente manera:**
 - **1,5 ml/kg en bolo rápido durante 1 minuto (100 ml en adultos)**
 - **seguir inmediatamente con una infusión a 0,25 ml/kg/min o 15 ml/kg/h (máximo 1000 ml en adultos)**
 - Continúe el masaje cardiaco (para hacer circular el lípido)**
 - Repetir una inyección rápida a los 5 min si no hay circulación espontánea, llegando a los 3 ml/kg (dosis total en bolo hasta que la circulación recomience)**
 - Continuar la infusión hasta que se restablezca la estabilidad hemodinámica****La dosis total máxima recomendada es 8 ml/kg**

Por ejemplo, en la reanimación de un adulto que pesa 70 Kg:

- Tome una bolsa o frasco de 500 ml de lípidos al 20% para una infusión endovenosa y una jeringa de 50 ml.
- Prepare 50 ml de lípidos de la bolsa o frasco y adminístrelo en inyección rápida, repita la operación otra vez.
- Después introduzca un gotero en la bolsa o frasco de lípidos y déjelo correr en forma intravenosa durante los próximos 15 minutos.
- Repetir la inyección rápida inicial dos veces más, si la circulación espontánea no se restablece.

4-Lesión nerviosa.

Medidas de prevención durante los Bloqueos Periféricos

- Emplear siempre técnica aséptica.
- Utilizar agujas diseñadas para tal fin, con aislamiento eléctrico, de bisel corto y longitud adecuada según la técnica y sitio anatómico a bloquear.
- Utilizar neuroestimulador que funcione correctamente y detecte desconexiones.
- Realizar maniobras de avance y retroceso de la aguja lentamente.
- Aspirar antes de inyectar. Hágalo en forma lenta y fraccionada de 3 a 5 ml.
- Evitar inyecciones forzadas a alta presión y velocidad.
- Evitar la aparición de parestesia coincidiendo con la inyección del AL.
- Utilizar soluciones de AL de manera racional, ajustando volumen, concentración y dosis total al paciente y la cirugía.
- Evitar realizar bloqueos periféricos en pacientes anestesiados, así como la repetición de un bloqueo previamente fallido.

***La Neuroestimulación disminuiría el riesgo de lesión nerviosa
y aumenta la tasa de éxito.***

Mientras que la Ultrasonografía sólo aumenta la tasa de éxito del bloqueo.

Lesión nerviosa:

- Lesiones permanentes: 1,5 casos/10.000.
- Lesiones transitorias: 95% resuelven en 4 - 6 semanas y el 99% resuelve en 1 año.
- Incidencia de disfunción neurológica en la extremidad luego del bloqueo periférico: 0,5 - 1% (hasta 10-15%, según las series)

Clasificación (Seddon)

- **Neuropraxia o contusión axonal:** agresión neural de grado medio, lesión nerviosa sin discontinuidad de su vaina ni del axón. Es reversible con recuperación ad-integrum. Electromiografía (EMG): descenso en la velocidad de conducción nerviosa.

- **Axonotmesis o interrupción del axón:** ocurre lesión del axón con continuidad del tejido conectivo de sostén, el epineuro. Los fenómenos de regeneración comienzan luego de transcurridas 6 semanas de la lesión a una velocidad de 1 o 2 mm/día. La recuperación suele ser satisfactoria, especialmente en pacientes sanos y jóvenes. Suele asociarse a compresión o elongación por mal posicionamiento del paciente, toxicidad por fármacos o altas concentraciones de anestésico local.
- **Neurotmesis o interrupción del fascículo:** lesión más grave con afectación del epineuro. Es decir, ocurre una afectación completa que abarca todas las estructuras de soporte conectivo. Irrecuperable, salvo tratamiento quirúrgico. Mal pronóstico.

Mecanismos implicados:

- La inyección intrafascicular con presiones altas producen lesión.
- El tipo de bisel de la aguja/ orientación
- Anatomía del nervio
- Asociación de Epinefrina
- Toxicidad por el AL.
- La inyección intraneural NO necesariamente causará daño.

Clínica: presencia de parestesias y dolor irradiado en el territorio afectado; quemazón, hormigueo y entumecimiento.

Diagnóstico: los estudios de conducción nerviosa, como por ejemplo Electromiografía, Respuesta a estimulación nerviosa, y Potenciales Evocados Somatosensoriales deben ser interpretados en el contexto de la historia del paciente y realizarse a partir de las 3 semanas del evento.

Informan acerca de la severidad y localización de la lesión (extensión de la pérdida axonal). Son importantes las evaluaciones seriadas para constatar las etapas iniciales de reinervación y recuperación (la reinervación subclínica precede a la mejoría clínica).

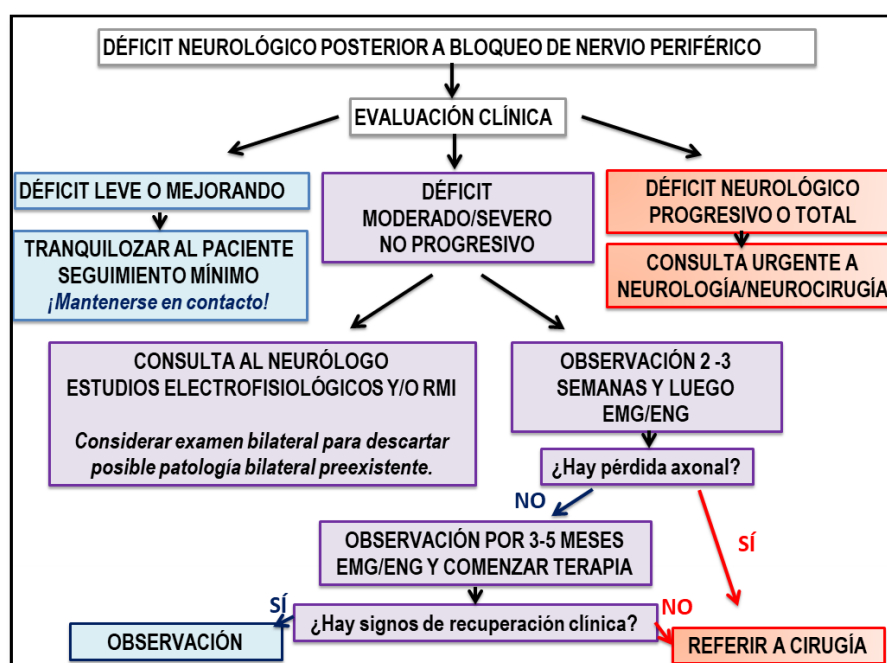
La Resonancia Magnética es una prueba estándar para investigar una lesión de Nervio Periférico, que permite excluir otras patologías compresivas o infiltrativas. Los nervios afectados aparecen con una señal hiperintensa.

Conducta anestesiológica inmediata:

- Ante parestesias y/o Dolor suspender el bloqueo
- Realizar examen neurológico y documentar presencia de parestesias, dolor irradiado y el territorio afectado
- Descartar compromiso vascular mediante ecografía
- Descartar precozmente lesión nerviosa de causa quirúrgica (sección, elongación, vendaje de Eschmarch). Posición viciosa. Decúbitos.
- Evaluar si la lesión es de un solo nervio periférico, plexo o raíz, y seguir algoritmo*
- Si existen dudas, evaluar al paciente precozmente, ya que a las 48 - 72 h aparecen los síntomas
- Iniciar tratamiento con antihiperalgésicos: Gabapentinoides, Amitriptilina
- Indicar Corticoides precozmente
- No dar complejos vitamínicos
- Indicar férulas precoces para inmovilizar la articulación, fisioterapia para evitar la atrofia, control intensivo en pacientes diabéticos/insuficientes renales/cariópatas

"Ante pacientes que presentes síntomas compatibles con lesión nerviosa posterior a un bloqueo, siempre debemos mantener un contacto estrecho con el paciente y su familia"

*Algoritmo (tomado de Sorenson EJ; Reg Anesth Pain Med 2008, 33:442-448)



"Siempre se debe dejar constancia en la historia clínica del déficit neurológico previo al bloqueo nervioso".

Un plan de analgesia multimodal segura perioperatoria en términos de gestión tiene un valor determinado.

“Gestionar el riesgo permite asegurar ese valor”

Es importante investigar factores de riesgo del paciente y de la cirugía, vulnerabilidad de los pacientes, qué tipo de intervención será realizada, qué insumos están disponibles, en qué tipo de institución se está, para entonces planificar una estrategia que asegure ese valor, que disminuya al mínimo la posibilidad de incidentes y eventos críticos.

“Gestionar el riesgo es gestionar la incertidumbre para llevar a la mínima expresión la posibilidad de error”

Ahora bien, cuando se quiere **agregar valor** a este eslabón de toda la cadena del proceso de atención, se debe gestionar calidad. Para ello se deberá enfatizar la adecuada monitorización y vigilancia y actuar con profesionalismo.

“Gestionar calidad es agregar valor,

un valor agregado a la prestación que produce logros y mejoras”

Disminuye la Incidencia y Prevalencia de dolor postoperatorio, disminuye la morbimortalidad y aumenta el grado de satisfacción de los pacientes. Mejora la imagen que se brinda a toda la comunidad médica y en general.

“La estrategia entonces deberá ser multimodal, ininterrumpida, secuencial y Segura.”

CAPÍTULO 6

ANALGESIA MULTIMODAL SEGURA. LA ESTRATEGIA

La Analgesia Multimodal Segura es una estrategia analgésica preventiva que se implementa durante el pre, intra y postoperatorio; que combina métodos farmacológicos y no farmacológicos de manera racional, con una monitorización adecuada durante todo su desarrollo.

Multimodar, mejora la calidad del postoperatorio.

Multimodar SEGURO, lo hace protegiendo la vida.

La incisión y el trauma quirúrgico no son los únicos detonantes de la sensibilización central. Los estímulos dolorosos relacionados con el proceso inflamatorio y la regeneración tisular que tienen lugar durante el postoperatorio, también pueden causarla. La sensibilización del sistema nervioso se considera el principal factor de desarrollo para el Dolor Crónico Postoperatorio (DCP).

¿Qué se puede hacer para revertir esta pandemia?

La evidencia actual es mucha a favor de la ANALGESIA PREVENTIVA MULTIMODAL, aunque a veces, es contradictoria en las formas de implementarla y en la valoración de sus resultados; es hoy la única herramienta probada con la que se cuenta para disminuir el Dolor Agudo Postoperatorio (DAP), y la posibilidad de desarrollo de DCP.

ANALGESIA PREVENTIVA es toda intervención analgésica perioperatoria capaz de atenuar el impacto del estímulo nociceptivo que induce sensibilización central y por lo tanto efectiva para disminuir la probabilidad de desarrollo y persistencia de dolor patológico. Un fármaco analgésico tiene efecto preventivo cuando el dolor postoperatorio es de menor intensidad, el consumo de Opioides disminuye, y ***el efecto analgésico se extiende más allá de la duración de acción del fármaco.***

La condición más importante para optimizar el efecto preventivo es que el tratamiento debe tener la intensidad suficiente y extenderse todo el tiempo que dure el estímulo nocivo hasta la curación de los tejidos.

El desafío como anestesiólogos es involucrarse cada vez más en el manejo del dolor perioperatorio.

ANALGESIA MULTIMODAL hace referencia a saber asociar o combinar dos o más fármacos y/o técnicas no farmacológicas que, a través de diferentes mecanismos de acción, producen analgesia sinérgica o aditiva, a la vez que permiten reducir las dosis individuales y así disminuir la probabilidad de efectos adversos. Saber reducir las dosis individuales, así como evitar las interacciones que potencien los efectos adversos de las drogas, es fundamental para lograr *SEGURIDAD EN LA ANALGESIA*.

Objetivos de la **Analgesia Multimodal Segura (AMS)** perioperatoria:

- Proveer Analgesia.
- Evitar la sensibilización central y periférica.
- Reducir la incidencia de efectos adversos.
- Prevenir eventos críticos.

Premisas:

*Es importante cuán **intensa** y **duradera** sea la intervención analgésica.*

*Es fundamental asociarla a un **adecuado plano anestésico/sedación**.*

*Debe ser **eficaz** y **efectiva** para evitar el desarrollo y la persistencia de dolor postoperatorio.*

*Es fundamental la **monitorización adecuada, próxima y sistemática** del paciente.*

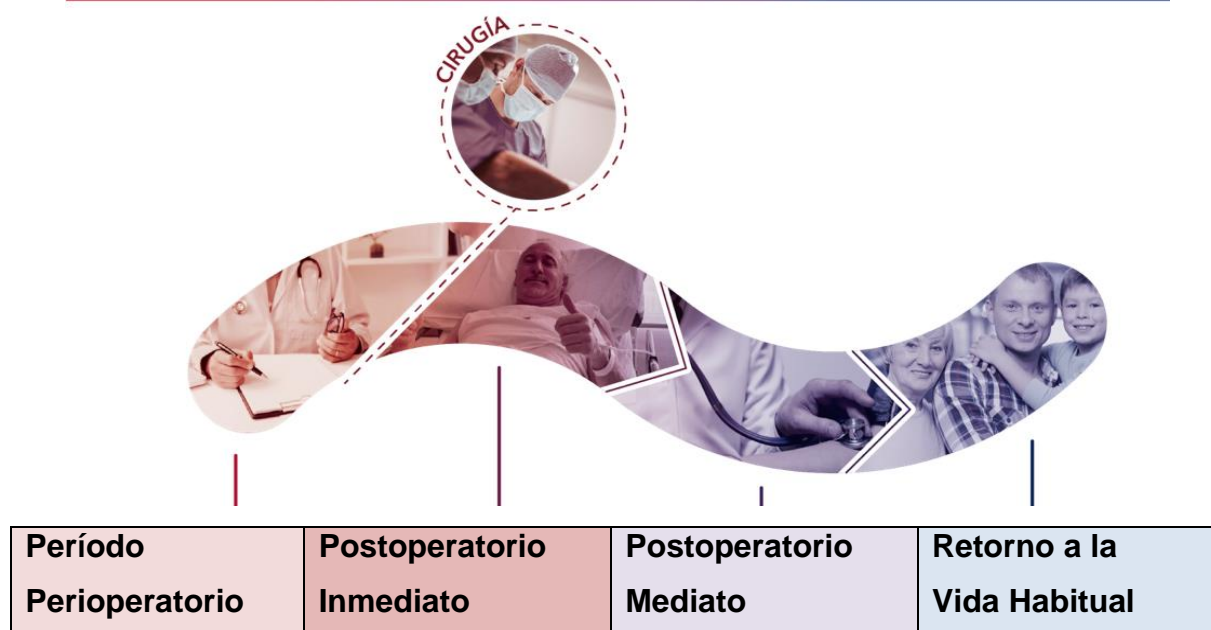
El período perioperatorio es la "*Unidad de Observación y de Intervención*" y corresponde a un momento crítico en la vida del paciente.

Los anestesiólogos están involucrados en la historia natural del dolor postoperatorio desde su origen. Y tienen la oportunidad de realizar la intervención analgésica desde el inicio, al momento de la evaluación preoperatoria, durante el intraoperatorio y de extender la estrategia analgésica durante el postoperatorio hasta la re inserción en su vida habitual.

Cada una de estas etapas son momentos de oro para actuar, no sólo de un modo directo, al realizar la anestesia, sino también participando en la protocolización de la estrategia analgésica perioperatoria junto al resto del equipo de salud de modo interdisciplinario. Todo ello con el objetivo de lograr que el paciente retorne de forma satisfactoria a su vida cotidiana y libre de eventos adversos. La actitud del anestesiólogo debe ser proactiva.

El anestesiólogo es responsable de la magnitud que alcance el impacto de la injuria quirúrgica y sus consecuencias.

La intervención analgésica debe ser MULTIMODAL, SEGURA, ININTERRUMPIDA y SECUENCIAL desde antes de la incisión quirúrgica hasta el retorno al estado basal.



MULTIMODAL

Utilizando el efecto sinérgico o aditivo de la asociación de diferentes fármacos y/o técnicas se podrán disminuir sus dosis individuales y sus efectos adversos.

SEGURA

Es fundamental tener conocimiento de:

- *Farmacocinética y dinámica de las drogas.*
- *Interacciones Farmacológicas.*
- *Características fisiopatológicas y condición clínica del paciente.*
- *Monitorización adecuada.*

“Que no ponga en riesgo la vida del paciente”

Así como la práctica anestésica se desarrolla dentro de un marco de seguridad extrema, la estrategia analgésica perioperatoria se debe lograr implementar bajo la misma premisa.

Es fundamental trabajar para cambiar el paradigma y abandonar la cultura de la culpa. Actuar con profesionalismo y apostar a la *Seguridad* como resultado de la autoevaluación y

de la auditoría interna; reportar y analizar incidentes y/o errores sanitarios para la mejora continua en la calidad de la atención médica.

ININTERRUMPIDA

Para evitar la aparición de BRECHAS ALGÉSICAS que disparen la Sensibilización Central.

Conocer la farmacocinética posibilita ajustar la posología del fármaco a su rango terapéutico.

Las intervenciones analgésicas deben iniciarse en el período preoperatorio y sostenerse en el tiempo hasta la curación de los tejidos.

SECUENCIAL

El plan analgésico irá variando y adoptando diferentes modalidades sucesivas acorde a cada etapa de la recuperación del trauma quirúrgico.

Al pensar un plan de Analgesia Multimodal Segura se debe tener en claro que, sea un plan basado en AMS sistémica o AMS basada en bloqueos regionales, *debe ser secuencial e ininterrumpido y todos los esquemas deben contar con:*

- **Dosis de carga (Dc).** Se realiza generalmente en el pre o intraoperatorio, según la farmacocinética de cada fármaco. Sin una dosis de carga, la concentración plasmática alcanzaría el rango terapéutico deseado recién luego de 4 vidas media. Entre los factores que condicionan la llegada del fármaco al sitio efecto se encuentran la dosis total administrada, la velocidad de inyección, el gasto cardíaco y el flujo regional. Como así también la cinética del fármaco: su unión a proteínas plasmáticas, liposolubilidad y grado de ionización, entre otros.
- **Dosis de mantenimiento (Dm).** Permite mantener la concentración plasmática del fármaco dentro del rango deseado cuando se ajustan a su depuración, logrando así un estado de equilibrio. Se administra por vía EV, o por catéter peridural o perineural con Sistemas de Analgesia Controlada por el Paciente (PCA); en infusión continua EV, Peridural o Perineural; o reglada por horario por vía EV o VO.
- **Dosis de Rescate.** *Dosis extra de **Opioide Puro** de latencia más corta y por la vía disponible más rápida; o de Solución de AL en bloqueos continuos, indicada para la situación en la que el paciente refiera dolor de intensidad igual o mayor a 4/10 de EVN o equivalente.* Protege al paciente de las situaciones en que aparezcan

brechas algésicas, corrigiendo el déficit terapéutico. Por eso debe estar disponible y "a mano" para administrarse con la mayor rapidez posible, tan pronto el paciente refiera dolor de intensidad igual o mayor a 4 de EVN o equivalente. Y así evitar el desarrollo de Sensibilización Central.

Un objetivo del plan analgésico a lograr sería no tener que utilizar dosis de rescate.

- **Dosis de Anticipación.** Mal llamada de rescate. Siempre debe dejarse indicada para ser administrada antes de cada maniobra que despierte dolor de tipo incidental. Se realiza con Agonistas Puros. Ejemplos: kinesioterapia, curaciones, higiene, traslados, etc.

“La dosis extra de Opioide Puro debe administrarse antes de iniciar la maniobra dolorosa respetando su latencia”

- **Evaluación y registro periódico del dolor.** El dolor, si bien no es una constante fisiológica como la frecuencia cardíaca, respiratoria, temperatura y presión arterial, es considerado *EL 5º SIGNO VITAL*. Evaluar y registrar periódicamente el dolor permitirá saber si la estrategia analgésica está siendo efectiva o no; si el paciente que la recibe está sufriendo algún tipo de interurrencia, complicación o situación que requiera ajustar las dosis o realizar algún tipo de cambio en el plan. También permitirá evaluar y tratar los efectos adversos de los fármacos y de las técnicas utilizadas.

“La evaluación del dolor es un mecanismo de retroalimentación y control”

Puesta en marcha de un plan de AMS perioperatorio...

1- Evaluación preanestésica, haciendo énfasis en:

Identificar pacientes de riesgo para desarrollar DAP moderado a severo y/o DCP:

- Factores genéticos: respuesta fenotípica al dolor.
- Historia dolorosa previa.
- Factores demográficos: mujeres jóvenes.
- Factores psicológicos: depresión, catastrofismo, adicciones.
- Factores fisiológicos: obesidad, intolerancia a la glucosa.

Identificar cirugías de riesgo para desarrollar DAP moderado a severo y/o DCP:

- Cirugías mayores a cielo abierto.

- Con lesión directa de nervios.
- Mayores a 3 horas de duración.
- Reintervención quirúrgica.

“La evaluación preanestésica debe contemplar: comorbilidades físicas y psiquiátricas, medicación concomitante, historia de dolor crónico, de abuso de sustancias, y de planes de analgesia postoperatoria previos y su respuesta; para guiar la estrategia analgésica”

(Recomendación fuerte, calidad de evidencia baja)

APS/ASRA/ASA 2016

“La evaluación preanestésica condiciona la elección de fármacos y técnicas.”

2- Planificación individualizada según:

- Características del paciente.
- Procedimiento quirúrgico. Impacto nociceptivo.
- Preferencia del paciente.
- Características de la institución.

En esta etapa del Plan es fundamental implementar el **Acta de Información Sanitaria** y el **Consentimiento Informado**, que no sólo haga referencia a la anestesia, sino también a la analgesia.

3- Puesta en marcha del plan analgésico en el contexto perioperatorio.

Emplee asociaciones seguras y confiables. Vigile continuamente al paciente mientras se encuentre bajo su intervención analgésica.

“Haga lo mejor que sepa, con lo mejor que tenga disponible, para ese paciente, en esa cirugía, y en esa institución”

***“Multimodar mejora la calidad del postoperatorio,
Multimodar seguro lo hace resguardando la vida”***

ALTO! ANALGESIA MULTIMODAL SEGURA

- ✓ *Disminuye el dolor postoperatorio.*
- ✓ *Reduce el consumo de Opioides.*
- ✓ *Reduce los efectos secundarios adversos.*
- ✓ *Logra una recuperación más rápida.*
- ✓ *Permite un alta hospitalaria más temprana.*
- ✓ *Previene el desarrollo de Dolor Crónico Postoperatorio.*
- ✓ *Previene eventos críticos.*
- ✓ *Todos los esquemas analgésicos deben contar con: Dc, Dm, Dosis de Rescate y dosis Anticipatoria. Evaluación y registro periódico del dolor.*

*La intervención analgésica debe ser
MULTIMODAL, SEGURA, ININTERRUMPIDA y SECUENCIAL
antes de la incisión quirúrgica hasta el retorno al estado basal.*

CAPÍTULO 7

EVALUACIÓN Y REGISTRO DEL DOLOR

La IASP define al dolor como *"una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a lesión tisular real o potencial o descrita en términos de dichos daños"*.

Al ser una experiencia subjetiva, sólo el paciente conoce las características e intensidad de su dolor. Es difícil la evaluación y medición por parte de terceros. No existe una medida objetiva del mismo. Todas las escalas y scores de dolor que se utilizan son aproximaciones que intentan objetivarlo, para que pueda ser medido y comparado. Y así también poder ser utilizado como indicador de proceso y resultados.

Durante el período perioperatorio es necesario desarrollar métodos que aseguren la **evaluación, registro y documentación periódica del dolor**. Esto hará que el dolor se vuelva visible. De lo contrario, el equipo de salud continuará creyendo que los pacientes que no refieren dolor, no lo tienen.

El dolor debe ser considerado *el Quinto Signo Vital*, medido y registrado como tal.

Es muy importante informar al paciente que existen métodos farmacológicos y no farmacológicos adecuados para proporcionarle alivio de su dolor. Se debe dejar claro al paciente la consigna de que solicite analgesia cada vez que lo requiera.

Al utilizar una escala de valoración numérica (EVN) se debe establecer que el dolor deberá estar por debajo de 4/10 o equivalente, en caso de utilizarse otras escalas. Una vez convenido esto con el paciente, se trabajará conjuntamente para conseguir este propósito.

Los pacientes y sus familias deben estar informados acerca del dolor esperable y de su tratamiento, como así también de la existencia de diferentes intervenciones y formas de rescate analgésico, para mantener controlado el dolor, proponiendo que ejerzan un rol activo en los cuidados perioperatorios.

“Se recomienda realizar una evaluación preoperatoria de comorbilidades médicas y psiquiátricas, medicaciones concomitantes, historia de dolor crónico, abuso de sustancias y tratamientos preoperatorios previos y su respuesta, para poder guiar un plan de manejo de dolor perioperatorio”

**“Se recomienda el uso de herramientas validadas para evaluar el dolor para realizar seguimiento de los tratamientos y ajustar los mismos en consecuencia”
(Recomendación Fuerte, Calidad de evidencia baja)**

APS/ASRA/ASA 2016

Para tratar adecuadamente el dolor es fundamental poder evaluar, medir, registrar y reevaluar el mismo tantas veces como sea necesario. Para ello se debe conocer:

1- ¿Qué se debe evaluar?

Las características del dolor.

Esta información surgirá de la anamnesis y el auto-reporte, que es el método más simple y fiable de medición del dolor, siempre que el paciente sea capaz de brindarla. Caso contrario, cuando presente dificultades para expresarse, por alteraciones en la comunicación, cognitivas o de sensorio, se deberá observar al paciente en busca de **signos objetivos de dolor, fisiológicos y comportamentales**, aunque éstos **no son ni sensibles ni específicos**.

- **Localización:** puede estar bien localizado en el sitio quirúrgico; en proyección, siguiendo el trayecto del nervio; irradiado, sin respetar el trayecto nervioso; o referido, sin relación entre el sitio del dolor y el lugar de la lesión.
- **Intensidad:** debe evaluarse **en reposo y en movimiento**, utilizando escalas apropiadas.
- **Duración:** continuo o cólico.
- **Tipo de dolor:** somático, visceral o neuropático.
- **Calidad del dolor:** agudo, sordo, paroxístico, etc. El paciente utiliza descriptores, metáforas, de manera espontánea para definir la calidad del mismo.

- **Factores que modifican el dolor:** posiciones, temperatura, medicación, etc, que alivian o acentúan el dolor.

Capacidad de comunicación del paciente.

Hay diferentes barreras de comunicación y vulnerabilidad en los pacientes que deben ser consideradas a la hora de evaluar el dolor:

- Trastornos auditivos o del habla: hipoacusia, disartria, afasia.
- Estado neurológico y del sensorio: paciente comunicativo o no comunicativo. Ejemplos: intubado y ventilado; en coma, demenciado, intoxicado, autismo.
- Nivel cognitivo: recién nacido, etapa preverbal, etapa verbal preescolar, escolarizado.
- Grado de escolarización.
- Cultura, etnia, religión.

2- ¿Cuándo se lo debe evaluar?

La evaluación y el registro del dolor debe ser regular y realizarse el 1º día de la cirugía:

- Antes de salir del quirófano, y cada 15 minutos. El objetivo es mantener el dolor por debajo de EVN 4/10.
- Las primeras 4 horas: cada 1 hora y luego cada 4 horas.

El 2º día del postoperatorio en adelante: con los demás signos vitales.

Cada vez que se registre dolor igual o mayor a EVN 4/10, evaluar intensidad del dolor antes y después de cada dosis de rescate. Una vez controlado el dolor, volver a evaluar con la frecuencia del 1º día.

La frecuencia de medición también dependerá del impacto nociceptivo del procedimiento y el grado de vulnerabilidad del paciente.

3- ¿Cómo se lo debe evaluar?

Con escalas validadas, acordes a cada paciente y su condición, que permitan reevaluar el dolor, en diferentes ocasiones, y con las que el equipo se sienta más familiarizado.

La escala de medición ideal debe ser simple, fiable, precisa, reproducible, libre de sesgos, válida y económica. Debe cuantificar el dolor y la respuesta al tratamiento.

Algunas de las escalas más utilizadas para cada población

Recién Nacido y lactante:

Escala **CRIES**: es una escala observacional - comportamental. Valora 5 parámetros fisiológicos y de comportamiento.

Parámetros	0	1	2
Llanto*	No	Lloriqueo consolable	Llanto intenso inconsolable
FiO ₂ para SO ₂ > 95%	0,21	≤ 0.3	> 0.3
FC o TAS	≤ (basal)	Aumento ≤ 20 % del basal	Aumento > 20% del basal
Expresión	Cara descansada, expresión neutra	Muecas de dolor	Muecas de dolor / gemidos
Períodos de sueño	Normales	Se despierta muy frecuentemente	Constantemente despierto

**El llanto del recién nacido intubado puede puntuarse por sus movimientos faciales y bucales.*

Se suma el puntaje total: mínimo 0 - máximo 10

- 4 puntos o menos: dolor leve o sin dolor. No requiere rescate analgésico.
- 5 puntos o más: dolor moderado a intenso. ¡Rescate analgésico!

Niños de 1 a 7 años:

Escala CHEOPS

Criterios	Comportamientos observados	Resultados
Gritos - llantos	Ausentes	1
	Gemidos, llantos	2
	Gritos vigorosos, sollozos	3
Expresión del rostro	Sonrisa, expresión positiva	0
	Expresión nula, expresión neutra	1

	Lagrimo, expresión negativa	2
Verbalización	Habla de diversas cosas, no se queja de nada	0
	Nada (el niño no habla)	1
	Se queja, pero no de dolor	1
	Se queja de dolor	2
Actitud corporal	Cuerpo en reposo	1
	Agitación, movimientos desordenados, rigidez	2
	Enfermo de pie en su cama	2
Deseo de tocar la herida	Nulo (no busca tocarse la herida)	1
	Importante (trata de tocarla)	2
Extremidades inferiores	En reposo o animadas por algunos movimientos raros	1
	Movimientos incesantes, da patadas	2
	Se pone de pie, o en cuclillas o se arrodilla	2

Se suma el puntaje total: mínimo 4 - máximo es 13

- 4 puntos: Sin dolor.
- 5 a 8: dolor leve. No requiere rescate analgésico.
- 9 a 11: dolor moderado. ¡Rescate analgésico!
- 12 a 13: dolor severo. ¡Rescate analgésico!

Niños de más de 7 años y Adultos:

Escala de Valoración Numérica (EVN): es una escala unidimensional; el paciente debe cuantificar verbalmente la intensidad de su dolor asignándole un número entre 0 y 10, teniendo en cuenta que 0 es la ausencia de dolor y 10 es el peor dolor que se pueda imaginar.

***Si 0 es “sin dolor”, y 10 es “el peor dolor imaginable”,
¿cómo calificaría a su dolor en este momento?***

- 0: sin dolor.
- 1 a 3: dolor leve. No requiere rescate analgésico.
- 4 a 6: dolor moderado. ¡Rescate analgésico!
- 7 a 10: dolor severo. ¡Rescate analgésico!

Escala de Caras de WONG BAKER: el paciente debe seleccionar la cara que más se asemeje al dolor que siente en ese momento.



- 0 puntos: no dolor
- 2 puntos: dolor leve. No requiere rescate analgésico.
- 4 a 6 puntos: dolor moderado. ¡Rescate analgésico!
- 8 puntos: dolor intenso. ¡Rescate analgésico!
- 10 puntos: peor dolor imaginable. ¡Rescate analgésico!

Escala Visual Análoga (EVA): es una línea de 100 mm que termina en ángulo recto en los dos extremos. Sólo en estos dos extremos aparecen descriptores que son "no dolor" y "peor dolor imaginable", sin ninguna otra descripción a lo largo de la línea. Su principal ventaja es que no contiene números, líneas, ni palabras descriptivas que puedan sesgar el resultado o confundir al paciente. Éste debe indicar, con una marca sobre la línea continua, la intensidad de su dolor teniendo en cuenta los dos extremos. Luego es el médico quién debe medir la distancia entre el extremo izquierdo ("*no dolor*") y la marca que realizó el paciente.

Es un instrumento simple, fiable, reproducible para evaluar el dolor en el mismo paciente en diferentes ocasiones; sin embargo, no lo consideramos útil en las primeras horas del

postoperatorio debido a que es necesario que el paciente tenga coordinación motora, visual y que no esté sedado.



Medir el punto que marca el paciente a cuántos mm corresponde:

- 0: Sin dolor.
- 1 a 3: dolor leve. No requiere rescate analgésico.
- 4 a 6: dolor moderado. ¡Rescate analgésico!
- 7 a 10: dolor severo. ¡Rescate analgésico!

Escala Descriptiva Verbal: es una escala unidimensional; el paciente debe asignar un adjetivo a su dolor de acuerdo a 6 categorías:

- Sin dolor.
- Leve. No requiere rescate analgésico.
- Moderado. ¡Rescate analgésico!
- Intenso. ¡Rescate analgésico!
- Muy intenso. ¡Rescate analgésico!
- Insoportable. ¡Rescate analgésico!

Pacientes adultos en Asistencia Mecánica Respiratoria (ARM)

BehavioralPainScale (BPS)

	Descripción	Puntos
Expresión facial	Relajada	1
	Parcialmente tensa	2
	Totalmente tensa	3

	Muecas	4
Miembros superiores	No movimientos	1
	Parcialmente flexionados	2
	Totalmente flexionados	3
	Totalmente contraído	4
Adaptación al respirador	Tolera el movimiento	1
	Tose, pero tolera la mayor parte del tiempo	2
	Lucha	3
	Imposible controlar la ventilación	4

Se suma el puntaje total: mínimo 3 - máximo es 12

- 3 puntos: sin dolor.
- 4 a 5 puntos: dolor moderado. ¡Rescate analgésico!
- Mayor a 6 puntos: dolor intenso. ¡Rescate analgésico!

Pacientes adultos sin capacidad de comunicación:

Escala de CAMPBELL

	Descripción	Puntaje
Musculatura facial	Relajada	0
	En tensión, ceño fruncido, y/o mueca de dolor	1
	Ceño fruncido de forma habitual y/o dientes apretados	2
Tranquilidad	Tranquilo, relajado, movimientos normales	0
	Movimientos ocasionales de inquietud y/o de posición	1
	Movimientos frecuentes, incluyendo cabeza o extremidades	2
Tono muscular	Normal	0
	Aumentado. Flexión de dedos de manos y/o pies	1

	Rígido	2
Respuesta Verbal	Normal	0
	Quejas, llantos, quejidos, o gruñidos ocasionales	1
	Quejas, llantos, quejidos, o gruñidos frecuentes	2
Confortabilidad	Confortable y/o tranquilo	0
	Se tranquiliza con el tacto y/o la voz. Fácil de distraer	1
	Difícil de confortar con el tacto o hablándole	2

Se suma el puntaje total: mínimo 0 - máximo es 10

- 0 puntos: sin dolor.
- 1 a 3 puntos: dolor leve a moderado.
- 4 a 6 puntos: dolor moderado a intenso. ¡Rescate analgésico!
- Más de 6 puntos: dolor muy intenso. ¡Rescate analgésico!

Pacientes adultos con Demencia:

Escala de Dolor en Demencia Avanzada. PainAssessment in AdvancedDementiaScale (PAINAD)

Observe durante 5 minutos al paciente antes de evaluar cada actividad. Asigne puntaje a cada actividad de acuerdo a la tabla a continuación. El paciente será observado durante diferentes situaciones, como por ejemplo durante el reposo o una actividad placentera, y después de la administración de medicación analgésica.

Actividad	0	1	2	Total
Respiración independiente de la vocalización	Normal	Respiración dificultosa intermitente. Cortos períodos de hiperventilación	Ruidosa difícil respiración. Largos períodos de hiperventilación. RespiraciónCheyne	

			Stokes	
Vocalización negativa	Ninguna	Gemido o lamento ocasional. Bajo nivel verbal con mala calidad de comunicación.	Llamado repetitivo y complicado. Gemido ruidoso o lamento. Llanto.	
Expresión facial	Risueño o inexpresivo	Triste atemorizado	Muecas faciales	
Lenguaje corporal	Relajado	Tenso, apenado, inquieto	Rígido, puños apretados, rodillas flexionadas, golpeando.	
Consolabilidad	No necesita ser consolado	Distraído o tranquilizado por la voz/tacto	Imposible de ser distraído o tranquilizado	
			RESULTADO FINAL	

Evaluación:

El puntaje total varía entre 0-10 puntos.

Una interpretación posible de los puntajes es:

- 1 a 3=dolor leve. No rescate analgésico.
- 4 a 6=dolor moderado. ¡Rescate analgésico!
- 7 a 10=dolor severo. ¡Rescate analgésico!

Algoritmo de manejo sugerido para el DOLOR

"CICLO EVALUAR - MEDIR - REGISTRAR - TRATAR – REEVALUAR"



4- ¿Qué se debe buscar siempre?

Signos de dolor NEUROPÁTICO PRECOZ

- Dolor incontrolable
- Dolor refractario al rescate
- Dolor distante al sitio quirúrgico o en un área de mayor diámetro.
- Dolor lacerante
- Dolor asociado a parestesia / disestesia

***¡Frente a signos de DOLOR NEUROPÁTICO PRECOZ
adopte una actitud proactiva!***

5- ¿Qué se debe recordar siempre?

Que el dolor que se presenta en el período perioperatorio no siempre es producto esperable de la lesión quirúrgica. Puede estar indicando la existencia de una complicación relacionada con el procedimiento; o puede ser un dolor concurrente y no estar asociado directamente a la cirugía. Por ejemplo, el paciente puede tener una historia dolorosa previa asociada a lumbalgias, colagenopatías, fibromialgia, etc.

¡Siempre deber ser tratado!

Debe diagnosticarse y tratarse la ansiedad, de lo contrario se interpondrá sistemáticamente en la evaluación y tratamiento del dolor. Considerar la necesidad de interconsultar con especialistas en Salud Mental.

***Es fundamental el abordaje interdisciplinario
y el compromiso del Servicio de Enfermería.***

***"Todos los pacientes tienen el derecho a una evaluación
y manejo del dolor apropiados" - APS/ASRA/ASA 2016***

Alto! Evaluación y Registro del dolor

- ✓ El dolor es una experiencia subjetiva:
 - Sólo el paciente conoce sus características e intensidad.
 - Es difícil la evaluación y medición por terceros.
 - No existe una medida objetiva del mismo.
- ✓ Las escalas de dolor intentan objetivarlo, para que pueda ser medido y comparado. ¡Use Escalas Validadas!
- ✓ El Dolor debe ser **VISIBLE, MEDIBLE y COMPARABLE.**
- ✓ Mantenerlo por debajo de EVN 4/10 o equivalente.
- ✓ Involucrar al paciente y familiar en el manejo de la analgesia.
- ✓ "CICLO EVALUAR - MEDIR - REGISTRAR - TRATAR – REEVALUAR":
 - Al salir de quirófano y cada 15 min.
 - Las primeras 4 horas: cada 1 hora.
 - Luego del primer día: cada 4 horas.
 - En adelante: con los demás signos vitales.
 - Antes y después de cada dosis de rescate.
 - Cada vez que se registre dolor igual o mayor a 4/10 volver a empezar.
- ✓ Signos de dolor **NEUROPÁTICO PRECOZ**: dolor incontrolable, refractario al rescate, distante al sitio quirúrgico o en un área de mayor diámetro, lacerante, asociado a parestesia / disestesia. ¡Adopte una actitud proactiva!

Recordar que el dolor puede estar indicando la presencia de complicación quirúrgica; puede ser concurrente y no estar asociado al procedimiento

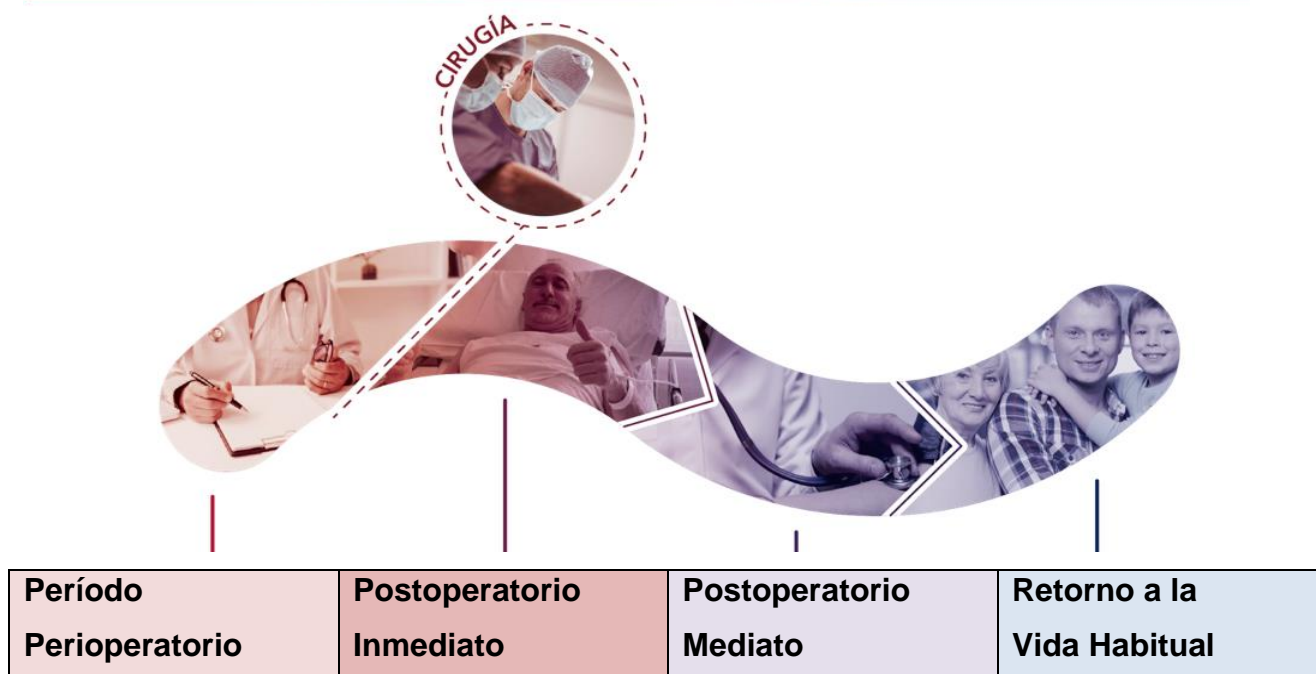
CAPÍTULO 8

ANALGESIA MULTIMODAL SEGURA SISTÉMICA

La *Estrategia Analgésica Multimodal Segura*, ya sea sistémica o basada en bloqueos regionales, debe estar presente *durante todo el período perioperatorio*.

El período perioperatorio es la "*Unidad de Observación - Intervención*" del anestesiólogo y corresponde a un momento crítico en la vida del paciente. Éste será sometido a un procedimiento anestésico-quirúrgico capaz de detonar, en su organismo, una respuesta de estrés de alto impacto equiparable a cualquier trauma de otra etiología.

En función de ello, el acto anestésico debe incorporar de manera sistemática una estrategia analgésica perioperatoria que sea MULTIMODAL, SEGURA, ININTERRUMPIDA y SECUENCIAL hasta el retorno al estado basal del paciente.



Al idear una estrategia analgésica el anestesiólogo debería preguntarse:

1- ¿Qué rol juega la analgesia sistémica?

La analgesia sistémica puede utilizarse asociada a bloqueos regionales o bien de modo exclusivo.

La analgesia multimodal perioperatoria ideal asocia bloqueos regionales y analgesia sistémica.

La analgesia sistémica exclusiva sólo será reservada para pacientes NO candidatos a bloqueos.

2 - ¿Cómo se administra idealmente analgesia sistémica?

La estrategia de Analgesia Multimodal Segura Sistémica, debe ser secuencial e ininterrumpida, y todo esquema debe contar con:

- Dosis de Carga (Dc),
- Dosis de Mantenimiento (Dm),
- Dosis de Rescate, y
- Dosis anticipatoria, también llamada Dosis para Dolor Incidental.
- La evaluación y registro periódico del dolor debe estar presente durante todo el periodo perioperatorio.

La vía y la forma de administración utilizada en la analgesia sistémica será secuencial y dependerá de los recursos con que se cuenten y de la disponibilidad de la vía oral (VO).

Las posibilidades son:

- Reglada por horario por vía endovenosa (EV) o VO.
- Infusión continua EV.
- Vía EV con Analgesia Controlada por el Paciente (PCA).

En líneas generales...

**Mientras el paciente deba respetar el ayuno
la analgesia será administrada por vía EV;
y cuando comience a tolerar líquidos se utilizará la VO.**

La vía intramuscular (IM) por muchas razones será evitada. En primer lugar, porque es traumática y dolorosa. En segundo, porque su absorción es errática especialmente en el contexto perioperatorio donde el recambio de líquidos y volemia suele acontecer.

"Siempre que se pueda, debe usarse la vía oral"

"No usar vía IM en el postoperatorio"

"Uso de PCA para analgesia sistémica"

(Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)

APS/ASRA/ASA 2016

3 - ¿Qué se debe considerar al seleccionar fármacos y dosis?

a) Paciente

Como toda práctica anestésica, la estrategia analgésica se comienza a delinear con la evaluación previa del paciente. Así se elegirán fármacos y dosis según ciertas condiciones y características propias del paciente, a saber:

Estado físico, peso, edad, comorbilidades, tratamientos concomitantes, historia de dolor crónico; antecedente de dolor postoperatorio; abuso de sustancias.

Siempre con la premisa fundamental de utilizar "**ASOCIACIONES VALIDADAS.**"

b) Impacto Nociceptivo Previsto.

El impacto nociceptivo es el choque, impresión o efecto que produce en el organismo una injuria o suceso doloroso.

Es básico entonces que se seleccionen fármacos y dosis considerando el impacto nociceptivo, que se presupone tendrá el procedimiento quirúrgico al que será sometido el paciente.

- **Bajo a Moderado Impacto Nociceptivo:**

Cirugías de menor extensión de inervación somática y en territorios de inervación no distal.

Ejemplos: Histerectomía vaginal. Craneotomía. Hernioplastia. Tiroidectomía.
Videolaparoscopia.

- **Moderado a Alto Impacto Nociceptivo:**

Amplias zonas de injuria en territorios con inervación somática (piel, periostio), cavidades abdominal o torácica, lesión directa de nervios, cirugías distales de miembros.

Ejemplos: Cirugía abdominal mayor a cielo abierto. Lumbotomía. Toracotomía. Cirugía de mano y pie. Cirugía de columna. Anoplastia.

c) Institución. Recursos. Destrezas Adquiridas.

La tercera variable a considerar en el momento de decidir el plan analgésico es la siguiente:

- Nivel de complejidad de la institución. Existencia de Protocolos. Apoyo institucional. *Medidas de seguridad.*
- Recursos materiales: Bombas de Infusión, fármacos, monitores.
- Destrezas adquiridas del Anestesiólogo. Internista. Enfermería. Nivel de capacitación de los profesionales médicos y no médicos. Profesionalismo.

No tomar en cuenta el contexto donde se desarrolla la actividad médica predispone más fácilmente a que ocurran errores sanitarios.

"No estar capacitados para el trabajo en equipo, entrenados en la técnica, familiarizados con las pautas de alarma y monitoreo, así como no actuar bajo protocolos consensuados, pone en riesgo la vida de los pacientes"

4 - ¿Cuál es el objetivo fundamental de la analgesia multimodal sistémica?

Evitar que aparezcan BRECHAS ALGÉSICAS, que son períodos específicos de tiempo en los que el manejo del dolor es inadecuado.

***Las brechas algésicas son capaces
de disparar la Sensibilización Central.***

Estas brechas pueden ocurrir durante todo el perioperatorio, siendo los momentos de mayor vulnerabilidad:

- Período Intraoperatorio;
- Emergencia de la anestesia general;
- Período de transición de la analgesia sistémica EV a la VO;
- **Transición de la analgesia regional a la sistémica**, por no haber previsto la duración del bloqueo;
- Situaciones que gatillan dolor de tipo irruptivo o incidental, cuando no se realizan las Dosis de Anticipación. Ejemplo: momento de la rehabilitación, curaciones, higiene, kinesioterapia, traslados o durante la realización de estudios complementarios;
- Momento de alta hospitalaria.

***El riesgo de brecha algésica en el intraoperatorio,
cuando falla el plano anestésico, es quizás,
el peor de los escenarios!!***

Conllevan el riesgo, en lo inmediato, de provocar complicaciones y Dolor Agudo Postoperatorio (DAP) de difícil manejo. Y a largo plazo, predisponen al desarrollo de Dolor Crónico Postoperatorio (DCP).

5. ¿Cómo asociar fármacos por vía sistémica?

***"El conocimiento de la neurobiología del dolor permitirá
establecer una estrategia farmacológica racional"***

La Estrategia

El dolor postoperatorio es un tipo de dolor eminentemente nociceptivo inflamatorio, somático y/o visceral, asociado a proporciones variables de dolor neuropático.

El plan debe incluir entonces:

- **AINEs/COX-Ib + Paracetamol**

Se recomienda asociar AINEs o COX-Ibs con Paracetamol como parte de la analgesia sistémica multimodal siempre que se utilice la VO, y reservar por cuestiones de fármaco-economía el uso parenteral de Paracetamol a todo caso que lo amerite. Por ejemplo, en pacientes o cirugías de alto riesgo de desarrollar DCP, o cuando se deben extremar medidas para reducir los efectos adversos de los Opioides como en pacientes obesos o con patología respiratoria severa.

Los programas de *Recuperación Optimizada Después de la Cirugía (ERAS)* de resección colorrectal recomiendan el uso de AINEs como parte de la analgesia multimodal, sin embargo algunos estudios indicarían que el uso de AINEs postoperatorios estarían asociados a una mayor tasa de filtración de la anastomosis. Un metaanálisis publicado por Bhangu y col. reconoce que aunque la mayoría de estos estudios tienen fallas y pueden describir un sesgo de selección preexistente, se debería tener precaución al prescribir AINEs en pacientes con factores de riesgo preexistentes para desarrollar esta complicación, hasta que surja evidencia más definitiva. Sería prudente entonces utilizar dosis bajas de AINEs asociadas a Paracetamol.

Los AINEs y/o COX-Ibs asociados al Paracetamol, proveerán un mejor manejo del dolor postoperatorio con menores efectos adversos individuales y con un menor consumo de Opioides.

Dosis de carga:

- **30 - 60 minutos antes de la incisión, AINEs o COX-Ibs +/- Paracetamol por vía EV.**

Dosis de mantenimiento:

- un AINE reglado por horario EV o VO, o infusión continua EV o un COX-1b VO;

+

- Paracetamol EV o VO.

“Se recomienda administrar Paracetamol y/o AINEs como parte de la analgesia multimodal para manejo del dolor postoperatorio en pacientes sin contraindicaciones”

(Recomendación fuerte, calidad de evidencia alta)

“Se recomienda considerar administrar una dosis oral preoperatoria de Celecoxib en pacientes adultos sin contraindicaciones”

(Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)

Dosis recomendada 200 a 400 mg por VO 30 a 60 min. antes de la cirugía.

El Celecoxib está contraindicado en pacientes que se someten a cirugía de By Pass Coronario porque aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares.

APS/ASRA/ASA 2016

- **Opioides**

Los Opioides siguen siendo el pilar para el tratamiento del DAP moderado a severo, en pacientes no candidatos a bloqueo regional. (Pain Out, 2013).

Todos los agonistas Opioides puros en dosis equivalentes producen igual nivel de analgesia y los mismos efectos adversos.

Dosis de Carga: Intraoperatoria, según cinética de cada Opioide.

Dosis de Mantenimiento: Pueden ser administrados de diferentes modos

- VO reglado por horario.
- EV por PCA
- EV por PCA + infusión basal continua.
- EV continua con bomba de infusión.
- EV en bolos reglados por horario.

Dosis de Rescate: ¡SIEMPRE DEJAR INDICADA!

"Siempre que utilice Opioides, el paciente debe quedar al cuidado de personal entrenado y familiarizado con el manejo de la vía aérea, con un monitoreo adecuado y claras pautas de alarma.

Debe estar protocolizado el uso de Naloxona"

"Siempre que se pueda utilizar la vía oral, se recomienda administrar el Opioide por esta vía, en vez de utilizar la endovenosa"

"Si es necesario administrar Opioides sistémicos por vía endovenosa, se recomienda administrarlo con un sistema de Analgesia Controlada por el Paciente (PCA). Siempre se utilizará cuando el paciente tenga una función cognitiva adecuada para entender el dispositivo y las limitaciones de seguridad"

"Se desaconsejan las infusiones basales de Opioide de rutina en sistemas de PCA en pacientes vírgenes de estas drogas"

(Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)

APS/ASRA/ASA 2016

La Morfina es el Opioide de referencia.

Es importante saber titular la dosis inicial de los Opioides.

Si bien la Morfina es muy versátil, se debe tener el cuidado de titular comenzando con dosis bajas, y **respetando su latencia de 15 a 20 minutos** para realizar ajustes posteriores según la evaluación del dolor.

Recordar que en pacientes mayores de 65 años y en lactantes sanos se debe comenzar con la mitad de la dosis; y en menores de 6 meses, con un cuarto de la dosis del Opioide. Utilizar la “Regla del 100 – 50 – 25%”.

La Morfina debe ser titulada según:

a- Edad:

	Adultos Sanos Niños > 1 Año	Adultos Mayores Niños entre 6 meses y 1 año	Lactantes menores a 6 meses
Dc	0,1 mg/kg	0,05 mg/kg	0,025 mg/kg
Dm	0,04 mg/kg/h	0,02 mg/kg/h	0,01 mg/kg/h

b- Comorbilidades: disminuir la dosis al 50 %.

c- Impacto nociceptivo previsto del procedimiento quirúrgico: disminuir la dosis al 50 % cuando se espera un impacto nociceptivo bajo a moderado.

Ejemplos:

En un niño mayor de 1 año o un adulto, sanos, que serán sometidos a una cirugía de alto impacto nociceptivo, se utilizará 0,1 mg/kg de Morfina EV como Dc para empezar a titular.

Ahora bien, en ese mismo niño mayor de 1 año o adulto, sanos, sometidos a una cirugía de bajo impacto nociceptivo, se comenzará con una Dc de 0,05 mg/Kg EV.

Pero si ese mismo niño mayor de 1 año o adulto, no se encuentran sanos, sino por el contrario, presentan un estado físico previo deteriorado, estado ASA III en adelante, o con patología respiratoria o neurológica, o es un obeso mórbido; y son sometidos a una cirugía de alto impacto nociceptivo, también se debería comenzar con una Dc más baja, por ejemplo, de 0,05 mg/Kg EV.

Siempre, al despertar, se evaluará la necesidad de rescate.

6- ¿Cómo hacer una Dosis de Rescate?

Las dosis de rescate deben realizarse siempre con una dosis extra de **Opioide Puro**, el mismo utilizado en la analgesia basal u otro diferente, de latencia más corta y por la vía disponible más rápida.

La dosis de rescate debe estar pautada para la situación en que **el paciente refiera dolor de intensidad igual o mayor a 4/10 de EVN o equivalente**.

Entonces, el rescate analgésico debe hacerse:

- **Siempre con un Opioide Agonista Puro vía EV o VO.**
- **Con el mismo Opioide del esquema basal o con otro diferente.**
- **Siempre se elegirá el Opioide y la vía de administración de menor latencia que las condiciones de seguridad permitan.**

El concepto de Rescate lleva implícita la consigna de que "*puedan ser infinitos*", es decir, "*que se hagan tantos rescates como sean necesarios, hasta calmar el dolor*". Sin embargo, esta pauta requiere de ciertas salvedades a saber: - Se pueden indicar rescates con Opioides cuyos rangos terapéuticos tengan como límite la toxicidad, tal el ejemplo del Tramadol, Meperidina o Dextropropoxifeno. En este caso es lícito dejar un máximo total de rescates diarios permitidos, más allá de los cuales deberá rotarse a otro Opioide, generalmente un Opioide Mayor y libre de esa toxicidad particular.

En el caso de los Opioides puros y desprovistos de dosis tóxica, se debe dejar protocolizado cómo realizar las dosis de rescates.

Si bien decimos que las dosis de rescate son infinitas, en la práctica diaria, a partir del 3º rescate se deberá modificar el plan basal que evidentemente resulta insuficiente para ese paciente y en esas circunstancias. En ese caso se procederá a aumentar la dosis basal, dejándose la posibilidad de rescate con el mismo Opioide.

Dosis recomendadas de los rescates:

- 10 al 25% de la Dc en esquemas que utilizan Opioides reglados.
- 50 al 100% de una Dc en esquemas sin Opioides basales.

La reevaluación del dolor debe hacerse considerando el **tiempo del efecto pico** del Opiode según vía de administración. Saber esperar ese tiempo evitará el riesgo de sobredosis.

Ejemplos: Fentanilo EV: 8 min.

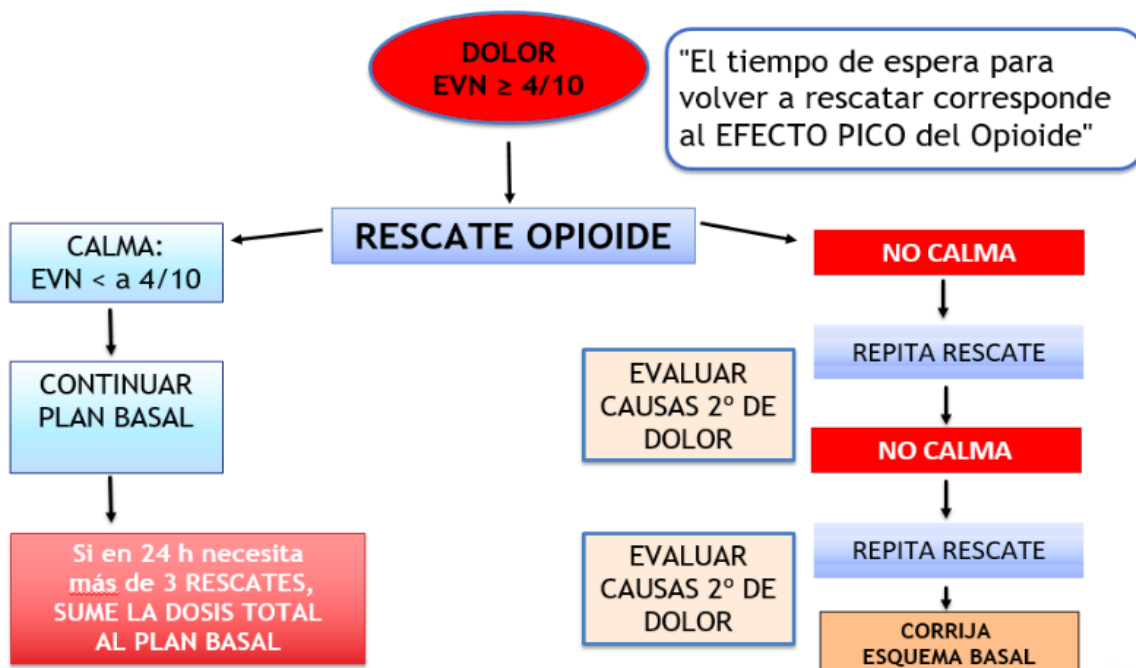
Morfina EV: 20 min.

Morfina VO: 30-40 min.

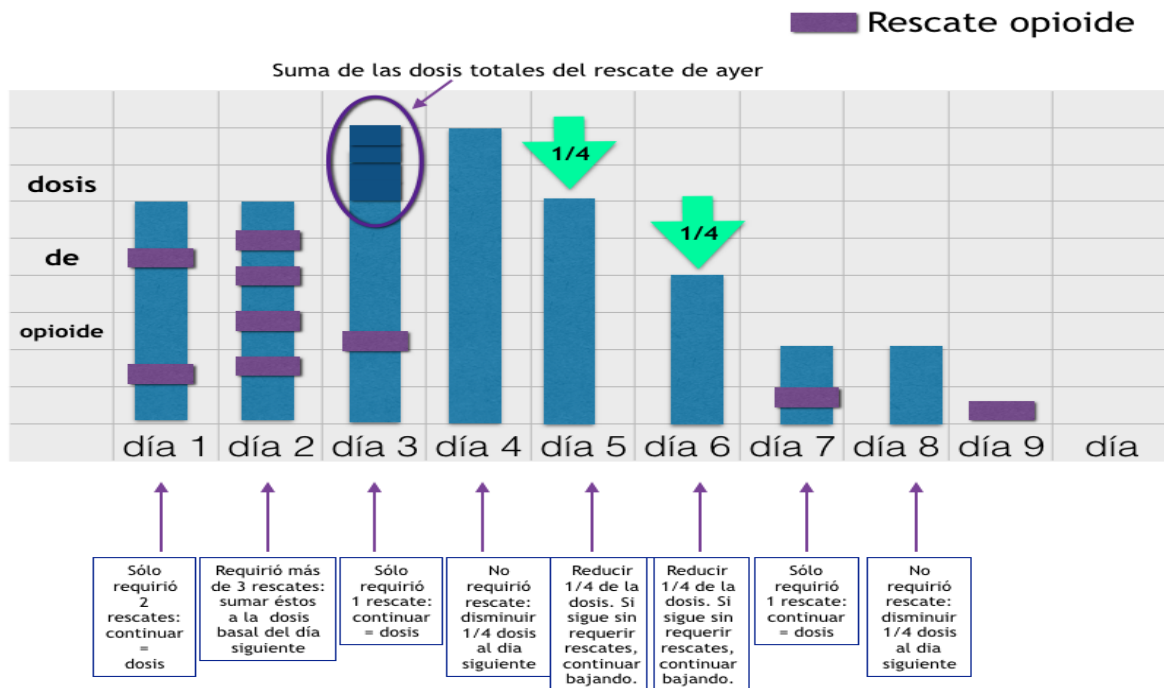
Tiempo de Efecto Pico: es el tiempo hasta que el efecto de un fármaco es máximo, y coincide con su máxima concentración en el sitio efecto.

Latencia: es el tiempo entre la administración del fármaco y la aparición de una respuesta medible.

Algoritmo:



Ejemplo hipotético de cómo manejar las dosis de Opiode y los rescates durante el período postoperatorio:



Una vez administrada la Dc inicial del Opiode según la regla del 100-50-25%, en función de la edad, impacto nociceptivo y comorbilidades del paciente, se debe establecer la dosis óptima de mantenimiento del Opiode.

Al emerger de la anestesia y habiendo realizado la dosis de carga del Opiode en el intraoperatorio, se debe evaluar la intensidad del dolor con EVN. Si es igual o mayor a 4/10, se deben administrar dosis de rescate hasta calmar dolor, respetando la latencia del Opiode usado; en el caso de utilizar Morfina se deben esperar 20 minutos antes de realizar el siguiente rescate.

A la dosis de mantenimiento calculada para las primeras 24 h, que es de 0,01 mg/kg/h, se deberá sumar la dosis total empleada para rescatar al paciente.

Ejemplo: a un paciente de 50 kg, le corresponde 5 mg de Morfina como dosis de carga intraoperatoria (0,1 mg/kg), y 0,01 mg/kg/h de mantenimiento, es decir, 0,5 mg/h, o lo que es lo mismo 12 mg/día. Si además se requirieron 6 mg de dosis de rescate para lograr la analgesia efectiva, éstos deben sumarse a la dosis de mantenimiento calculada previamente (12 mg/día más 6 mg de rescate= 18 mg/día). Los 18 mg/día deberán infundirse en las primeras 24 h o reglarse cada 4 h en el caso de la Morfina (3 mg c/ 4 h).

Es así que logramos establecer la dosis óptima de mantenimiento del Opiode.

7- ¿Cómo planear un esquema de Analgesia Multimodal Sistémica que sea seguro y efectivo?

A continuación, algunos esquemas analgésicos a modo de guía para ser adaptados y utilizados según las preferencias y necesidades del anestesiólogo.

Esquema analgésico para cirugías de bajo a moderado impacto nociceptivo:

Se sugiere combinar AINEs o COX-ibs + Paracetamol reglados por horario, VO o EV según corresponda.

	Dc EV (preoperatorio)	Dm EV	Dm VO
Diclofenac	1 mg/kg (máximo 75 mg)	2 mg/kg en 24 h (máximo 150 mg)	1 mg/kg cada 12 h
Paracetamol	10 - 20 mg/kg (máximo 1000 mg)	10 - 20 mg/kg cada 4 - 6 h	10 - 20 mg/kg cada 4 - 6 h

Los rescates se harán con Opioides Puros:

Tramadol: 0,4 - 1 mg/kg/dosis (máximo cada 4 - 6 h) EV o VO.

Codeína: 0,5 mg/kg/dosis VO.

Morfina: 0,05 - 0,1 mg/kg/dosis EV cada 20 min.

0,15 - 0,3 mg/kg/ dosis VO cada 20 min. (gotas o jarabe).

Esquema analgésico para cirugías de moderado a alto impacto nociceptivo

A los AINEs/COXibs + Paracetamol EV o VO se deben agregar los Opioides reglados.

AINEs/COX-Ibs + Paracetamol

+

OPIOIDE	Dc EV	Dm EV
Tramadol	0,5 - 1, 5 mg/kg	2 - 4 mg/kg/24 h
Morfina	0,05 - 0,15 mg/kg	0,01 - 0,04 mg/kg/h
Fentanilo	0, 5 - 1,5 mcg/kg	1 - 3 mcg/kg/h

+

RESCATE OPIOIDE AGONISTA PURO EV o VO

Fentanilo: 25 - 50 mcg EV (con intervalo no menor a 5 min)

Morfina: 1 - 3 mg EV (con intervalo no menor a 20 min)

3 - 9 mg VO gotas o jarabe (con intervalo no menor a 30 min)

+/-

ANTIHIPERALGÉSICOS

La infusión continua endovenosa de **Lidocaína**, **Clonidina**, **Dexmedetomidina** o **Ketamina**, y los **Gabapentinoides** orales están especialmente indicados en:

- Cirugías de riesgo para desarrollar Dolor Neuropático y/o DCP.
- Pacientes vulnerables para desarrollar DCP.
- Cuando se busca evitar o reducir los efectos adversos asociados a Opioides.

Lidocaína: Dc: 1 - 2 mg/kg en Inducción. Dm: 1 - 2 mg/kg/h

Ketamina: Dc: 0,1 - 0,25 mg/kg en Inducción. Dm: 0,1 - 0,25 mg/kg/h

Clonidina: Dc: 0,5 - 2 mcg/kg pre-inducción +/- Dm: 0,2 - 0,4 mcg/kg/h

Dexmedetomidina: Dc: 0,3 - 1 mcg/kg +/- Dm: 0,2 - 0,7 mcg/kg/h

Las infusiones de antihiperalgésicos son útiles si se incorporan al plan de analgesia sistémica en pacientes en los cuales, por el motivo que fuere, no se pudo efectuar un bloqueo. Es importante incorporarlas al menos durante el intraoperatorio, ya sea infusiones de un sólo antihiperalgésico o combinaciones de éstos. Al incorporar asociaciones de antihiperalgésicos se estará realizando *“Anestesia Multimodal”*

También puede continuarse con la infusión de uno de ellos durante las primeras 24 h del postoperatorio si están dadas las condiciones para que el paciente reciba el monitoreo adecuado.

El uso excesivo de Opioides y sus efectos secundarios indeseables, llevó a la búsqueda de una estrategia de anestesia general balanceada que asocie nuevos y diferentes agentes de manera tal de poder reducir al mínimo, y hasta obviar el uso de Opioides, para controlar el componente nociceptivo y la respuesta de estrés de la cirugía. Con este enfoque, surge la *“anestesia general multimodal”*. Los fármacos adicionales utilizados son los antihiperalgésicos cuyos mecanismos de acción y sitios dianas son variados y diferentes.

Se postula que el uso de varias drogas en dosis bajas maximiza los efectos deseados, al tiempo que minimiza los efectos secundarios, mismo concepto utilizado durante años en la analgesia multimodal.

Sin embargo, mientras que el abordaje multimodal parece maximizar la relación beneficio-efecto, no se ha propuesto aún una estrategia racional para elegir las **combinaciones de fármacos**.

Brown y col. proponen que una estrategia racional para la anestesia general multimodal debería:

- administrar combinaciones de agentes antinociceptivos elegidos para que cada uno se dirija a un circuito diferente en el sistema nociceptivo;
- monitorizar continuamente los niveles de antinocicepción e inconsciencia;
- **Usar explícitamente los efectos sedantes de los agentes antinociceptivos para reducir las dosis de agentes hipnóticos administrados para mantener la inconsciencia;**

- continuar con el control multimodal del dolor durante el postoperatorio en la institución y después del alta.

Esta propuesta sugiere reconocer que cada droga utilizada tiene un efecto “explícito” antinociceptivo y un efecto “implícito” hipnótico y viceversa con los cuales se debería “jugar”.

Recordar siempre este concepto a la hora de asociar y dosificar para no potenciar los efectos depresores de antihiperalgésicos, anestésicos y Opioides.

Además de los monitores estándar requeridos para rastrear el estado fisiológico durante la anestesia general, el monitoreo de electroencefalograma es esencial para rastrear el nivel de inconsciencia y para guiar la dosis hipnótica.

Aunque la posibilidad de administrar asociaciones de antihiperalgésicos en el intraoperatorio es múltiple, a fin de realizar una anestesia/analgesia con dosis mínimas o directamente libre de Opioides, se deben tener en cuenta los posibles riesgos de interacciones y potenciación. Es verdad que los anestesiólogos llevan varios miles de años de experiencia con Opioides, sin embargo, se tiene menos experiencia con los fármacos antihiperalgésicos individuales, y mucho menos con sus combinaciones, especialmente en referencia al uso de la Dexmedetomidina.

Idealmente, una anestesia/analgesia multimodal debería ofrecer mayores efectos analgésicos y menores efectos secundarios. Sin embargo, este no es siempre el caso, como se señaló en un estudio de Myhre y col., en el que se demostró que la combinación de Gabapentinoides y Remifentanilo causaba analgesia aditiva, pero al mismo tiempo potenciaba la depresión ventilatoria y provocaba cierta cognición no deseada. Tal es así que Mauermann y col, refieren al encabezar sus protocolos de anestesia libre de Opioides, que ***un enfoque multimodal de fármacos no necesariamente reduce los efectos secundarios.***

Se requieren más ensayos clínicos de tamaño suficiente que exploren la eficacia de regímenes analgésicos multimodales y sin Opioides.

Si se utilizan Gabapentinoides, luego de las primeras dosis previas a la cirugía, tan pronto se retome la VO podrán ser reincorporados al plan analgésico.

"Se recomienda considerar el uso de Pregabalina o Gabapentin como componentes de la analgesia multimodal"

(Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)

"Se recomienda considerar la Ketamina endovenosa como componente de la analgesia multimodal en adultos"

"Se recomienda considerar las infusiones de Lidocaína endovenosa en adultos sometidos a cirugías abdominales abiertas o laparoscópicas que no presenten contraindicaciones"

(Recomendación débil, calidad de evidencia moderada)

APS/ASRA/ASA 2016

8- ¿Qué hacer frente a la aparición de Dolor Neuropático Postoperatorio?

Si en el curso del postoperatorio inmediato aparecen:

Dolor neuropático temprano.

Dolor agudo intenso: igual o mayor a 7 EVN (o equivalente).

Hiperalgesia secundaria.

Usted debe adoptar una actitud proactiva.

¡Está frente a una EMERGENCIA

Rescate con:

- Bloqueo Regional analgésico.
- Infusión continua de Lidocaína EV (1,5 mg/kg en 20 minutos).
- Inicie Gabapentinoides tan pronto retome la VO.

9- ¿Con qué adyuvantes se cuenta en un plan multimodal de multimodal sistémica?

Además, en todo plan analgésico debe considerarse la posibilidad de realizar...

INFILTRACIÓN SUBCUTÁNEA DE LA HERIDA QUIRÚRGICA

PREINCISIONAL: Lidocaína

POSTINCISIONAL: Bupivacaína o Ropivacaína

+/- Ketorolac

+/- Dexmedetomidina

La facilidad y seguridad de la infiltración subcutánea de la herida quirúrgica ha sido reconocida ampliamente. Su principal ventaja es que aquí los AL actúan directamente sobre el tejido al que se aplican y no tienen los efectos adversos sistémicos de los Opioides. Por esto, debería formar parte de un plan de analgesia multimodal.

En los últimos años otras técnicas de infiltración de la herida han recibido cada vez más atención como alternativas simples y menos invasivas para el manejo del dolor postoperatorio. Estas técnicas pueden ser dosis simples o continuas con colocación de catéter; algunas son relativamente nuevas y otras aún en evolución. Se necesitan más estudios para obtener resultados de eficacia concluyentes sustentados por evidencia de calidad.

La aplicación directa de AL en el sitio quirúrgico es un enfoque racional para bloquear la transmisión del dolor de la vía nociceptiva aferente, disminuir la inflamación neurogénica, y así la posibilidad de desarrollo de sensibilización central. La técnica es simple y económica, y tiene un buen perfil de seguridad con pocos efectos adversos.

Algunos ensayos publicados:

- La infiltración local subcutánea de la herida con 20 ml de Ropivacaína al 0,75% realizada antes del cierre de la endarterectomía carotídea redujo la necesidad de Opioides adicionales, disminuyó el dolor postoperatorio inmediato y mejoró el estado de alerta en recuperación.
- En comparación con el Bloqueo del plexo cervical superficial bilateral, la infiltración local de la herida demostró ser eficaz de manera equivalente para reducir las puntuaciones de dolor y los requerimientos analgésicos durante el período postoperatorio inmediato en pacientes sometidos a tiroidectomía endoscópica.
- Las infusiones con catéter de la herida proporcionan un alivio eficaz del dolor sin efectos adversos importantes, y los catéteres pueden colocarse en varios sitios,

como el subcutáneo, subfascial, preperitoneal, intraperitoneal, subacromial, intraóseo e intraarticular.

- La analgesia con infiltración local de AL ha logrado una aceptación recientemente generalizada en la cirugía de reemplazo de articulaciones de extremidades inferiores. Esta técnica beneficia el alivio postoperatorio del dolor de forma segura en comparación con los métodos tradicionales.
- Se demostró que el uso intraperitoneal de AL durante la cirugía reduce el dolor postoperatorio, el uso de Opioides y la necesidad de analgesia de rescate también.

Hay evidencia creciente que apoya la práctica de la Infiltración de la herida con AL y las técnicas continuas de infusión local con catéter. Muchas de estas prácticas se están recién desarrollando y publicando, por lo cual faltan revisiones de calidad que puedan recomendar un tipo de solución por sobre otra, diferentes AL, diferentes volúmenes y concentraciones, con o sin adyuvantes como epinefrina, Opioides, Clonidina, con o sin catéter, etc. Muy probablemente cuando se definan, éstas serán recomendaciones sitio o procedimiento específicas.

"Se sugiere considerar la infiltración del sitio quirúrgico en procedimientos donde la evidencia avale su efectividad"

(Recomendación débil, calidad de evidencia moderada)

APS/ASRA/ASA 2016

CORTICOIDES

La Dexametasona, antiinflamatorio por excelencia, ha demostrado ser eficaz para prevenir las náuseas y vómitos postoperatorios, como así también reducir la hiperreactividad bronquial relacionada a la instrumentación de la vía aérea.

Dosis de 0,1 mg/kg EV o superiores mejoran la puntuación del dolor postoperatorio y disminuyen el consumo de Opioides, sin aumentar el riesgo de complicaciones de la herida.

Dosis única en la inducción anestésica:

Dexametasona: 0,1 - 0,2 mg/kg EV.

Hidrocortisona: 3 - 5 mg/kg EV.

El uso de corticoides en el perioperatorio sigue siendo cuestionado por una parte de la comunidad médica por el impacto inmunológico que podría tener y que iría en detrimento de la curación de la herida y la posibilidad de infección. Sin embargo, es robusta y consistente la evidencia que avala y recomienda la administración de una dosis única de Dexametasona de 0,1 a 0,2 mg/kg antes o durante la inducción anestésica, demostrándose numerosos beneficios de esta práctica sin que se haya observado aumento de los riesgos potenciales arriba descritos.

ANTIEMÉTICOS Y PROTECTORES GÁSTRICOS.

- **Protectores gástricos**

Siempre que se indiquen AINEs o COX-ibs se debe asociar un protector gástrico. En el caso de pacientes que utilicen en forma crónica Inhibidores de la Bomba, se continuará con la dosis habitual. En el caso de pacientes que no los utilicen, se deberá indicar Ranitidina, ya que los Inhibidores de la Bomba requieren 72 h para alcanzar su efecto protector máximo.

- **Antieméticos**

La incidencia de Náuseas y Vómitos postoperatorios (NVPO) en la población general es del 50% y 30% respectivamente.

Ambas aumentan al 80% en población de riesgo para desarrollar NVPO:

- Mujeres
- Historia previa de NVPO y cinetosis.
- No fumador.
- Jóvenes, menor a 50 años.
- Tipo de cirugía: colecistectomía, cirugía ginecológica, testicular, cirugía laparoscópica, estrabismo, etc.
- Uso de anestésicos inhalatorios (dosis dependiente) y de óxido nitroso.

- **Usos de opioides postoperatorios (dosis dependiente).**
- Duración de la anestesia.
- Hay otros factores menos relevantes como ansiedad, ciclo menstrual, uso de neostigmina, y ayuno perioperatorio.

Aunque hay fuerte evidencia que asocia algunos factores con el desarrollo de NVPO, ninguno de ellos tomado individualmente como un factor predictivo es clínicamente suficiente para evaluar el riesgo o para tomar decisiones acerca de la necesidad de usar profilaxis antiemética.

El riesgo basal de cada paciente para desarrollar NVPO puede evaluarse objetivamente usando escalas validadas que se basan en predictores independientes.

Hay 2 scores para usarse en pacientes bajo Anestesia General Inhalatoria Balanceada: Koivuranta y Apfel score.

Apfel score: se basa en 4 predictores:

- sexo femenino,
- historia de NVPO o cinetosis,
- no fumador, y
- uso de opioides POP.

La incidencia de NVPO con 0, 1, 2, 3 o 4 factores de riesgo es del 10, 20, 40, 60 y 80% respectivamente.

Los pacientes con puntuación 0 – 1 son de bajo riesgo; con 2 puntos son de riesgo moderado; y con 3 o más factores de riesgo, se consideran categorías de alto riesgo.

Las Guías de Consenso para el Manejo de NVPO 2014 recomiendan:

No usar antieméticos como profilaxis de rutina.

- Administrar profilaxis antiemética usando 1 o 2 intervenciones en adultos con riesgo moderado para NVPO.
- **Ondansetrón 4 mg, Droperidol 1,25 mg y Dexametasona 4 mg son igualmente efectivos y cada uno reduce las NVPO en un 25% de manera independiente.**

Opciones de fármacos con efecto antiemético:

Antagonistas 5 HT3:

- Ondansetrón: 4 mg EV al finalizar la cirugía, 8 mg VO, Prolongación QT.

Corticoesteroides:

- Dexametasona; 4-5 mg EV después de la inducción

Butirofenonas:

- Droperidol 0,625 – 1,25 mg EV al finalizar la cirugía
- Haloperidol.

Antihistamínicos:

- Dimenhidrinato y meclizine.

Anticolinérgicos:

- Escopolamina transdérmica.

Fenotiazinas:

- Metoclopramida, 10 mg EV, pobre acción a esa dosis.

Otros: propofol, agonistas Alfa 2, mirtazapina, gabapentina, midazolam.

Siempre que se indiquen Opioides en pacientes con otro factor de riesgo para NVPO se deben asociar de forma reglada antieméticos.

Los Antieméticos y Protectores gástricos deberían acompañar todo plan analgésico, reglados por horario.

Dc: Preinducción.

Dm: Reglada por horario, EV y luego VO.



Entonces...

En el preoperatorio inmediato, previo a la inducción anestésica, siempre que no medie contraindicación, se debería incorporar la Dc del AINE sistémico y mantenerlo reglado hasta el alta médica.

- El Paracetamol se utilizará EV según lo requiera el caso. También puede administrarse 2 o 3 h antes de la cirugía VO, especialmente en niños que utilizan jarabe.
- Tan pronto se retome la VO se deberá rotar el AINE reglado por horario a esta vía y se incorporará el Paracetamol oral al plan.
- Los Opioides:
 - ✓ En cirugías de bajo impacto nociceptivo podrán ser administrados sólo como dosis de rescate.
 - ✓ En cirugías de mediano a alto impacto nociceptivo estarán presentes durante los primeros días del postoperatorio. La Dc se hará en el intraoperatorio, idealmente 20 a 30 minutos antes del fin del procedimiento quirúrgico en el caso de la Morfina. La Dm, se administrará idealmente por sistemas de PCA;

y en su defecto por infusión continua EV o reglados por horario. Siempre se indicará la dosis de rescate. Tan pronto se retome la VO se rotará el Opioide.

- ✓ Al transcurrir el postoperatorio se adaptará secuencialmente la dosis de Opioide al proceso de regeneración tisular; con lo cual, a medida que disminuye el impacto doloroso, se intentará reducir la dosis total diaria un 25%, luego de pasar 24 horas sin necesidad de rescates.

- Lo ideal en cirugías de moderado a alto impacto nociceptivo es administrar antihiperalgésicos, ya sea Lidocaína EV, Clonidina, Dexmedetomidina o Ketamina, en infusión continua durante el intraoperatorio. Uno sólo o asociaciones de 2 o más de ellos. Siempre reduciendo las dosis individuales y del hipnótico; como así también reconociendo las contraindicaciones propias de cada uno que pudiera presentar cada paciente. Lo mismo corresponde conocer muy bien las interacciones de cada uno con la medicación habitual de cada paciente. **La recomendación sería conocer “familiarizarse” muy bien con la asociación elegida, y especialmente hallarse tutelado por algún anestesiólogo acostumbrado a utilizarla.**

- Si se optó por continuar con un antihiperalgésico durante las primeras 24 h del postoperatorio se asegurará la monitorización próxima y adecuada del paciente durante todo el tiempo, siempre con bomba de infusión y muy probablemente sólo en el contexto de la unidad de cuidados intensivos.

- La American Pain Society, la American Society of Regional Anesthesia y la American Society of Anesthesiology recomiendan en su Guía del 2016, el uso de Gabapentin o Pregabalina como parte de la analgesia multimodal, con dosis únicas de Gabapentin 600 - 1200 mg; o Pregabalina 150 - 300 mg, 1 o 2 h antes de la inducción anestésica. Sin embargo, aún existe controversia sobre cuál sería su posología ideal en el contexto perioperatorio, habiendo quienes recomiendan iniciarlas 7 a 10 días antes de la cirugía y escalar sus dosis paulatinamente.

Alto! Analgesia Multimodal Sistémica Segura

- ✓ Los AINEs NO se utilizan como rescate.
- ✓ Aproveche la asociación sinérgica AINEs + Paracetamol.
- ✓ Siempre que use AINEs indique un protector gástrico reglado.
- ✓ Titule la Dosis de carga del Opiode.
- ✓ ¡Siempre realice los rescates con Opiodes Puros!
- ✓ Siempre que use Opioides indique un antiemético reglado.
- ✓ Administre Dosis Anticipada de Opiode previo a movilizar al paciente (curaciones, higiene, kinesioterapia, etc.) y respete su latencia.
- ✓ Incorporar Antihiperalgésicos: Infusión continua EV de Lidocaína, Clonidina, Dexmedetomidina o Ketamina, al menos durante el intraoperatorio y Gabapentinoides orales en:
 - Cirugías o Pacientes de riesgo para desarrollar Dolor Neuropático y/o Crónico Postoperatorio.
 - Cuando se busca evitar los efectos adversos asociados a Opioides.
 - Rescate de urgencia ante Dolor Neuropático Agudo postoperatorio.
- ✓ ¡Evaluación y registro periódico del Dolor!

CAPÍTULO 9

ANALGESIA MULTIMODAL SEGURA BASADA EN BLOQUEOS REGIONALES

Revisado por Dr José Luis Furno

Según la evidencia actual, el bloqueo de conducción nerviosa con Anestésicos Locales (AL) dentro de un plan de analgesia multimodal sería el estándar de oro para el manejo del dolor agudo postoperatorio. El bloqueo evitaría la cascada de eventos neurogliales responsables de la cronificación y perpetuación del dolor.

La realización de bloqueos neuroaxiales y periféricos será probablemente el mejor aporte analgésico de la estrategia multimodal, pero el bloqueo debe ser seguro y eficaz. Para decidir un plan de analgesia multimodal basado en bloqueos de conducción primero habría que preguntarse:

1- ¿El paciente presenta contraindicación para el bloqueo? ¿Presenta alguna de las siguientes condiciones?

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS

Negativa del paciente.

Anticoagulación/Trastornos de la Coagulación/Antiagregación.

Infección en el sitio de punción.

Shock.

Hipertensión Endocraneana (aplica a neuroaxiales).

Hipersensibilidad al AL.

CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

Hipovolemia (aplica a neuroaxiales).

Enfermedad neurológica degenerativa.

Infección en lugar diferente del sitio de la punción.

CONTRAINDICACIONES PROPIAS DE CADA BLOQUEO

CONTROVERSIAS

Experiencia escasa del operador.

Tatuaje reciente en sitio de punción.

Paciente anestesiado.

En aquellos pacientes No candidatos a bloqueos se recurrirá a la analgesia sistémica exclusiva.

2- ¿El bloqueo se realizará en un paciente adulto o pediátrico?

En **pacientes pediátricos** es necesario anticiparse al bloqueo con algún grado de **sedación** y/o anestesia general. Existe controversia en la indicación, pero no hay dudas de que es fundamental que se **asegure una ventilación adecuada**, a través de:

- Dispositivo Supraglótico
- Intubación Endotraqueal

No se deben utilizar relajantes neuromusculares antes de haber realizado el bloqueo, con el fin de permitir el uso del neuroestimulador en todos los casos para objetivar la respuesta neuromotora.

La guía ecográfica ha aumentado la tasa de éxito del bloqueo, pero aún no se le atribuye la propiedad de disminuir el riesgo de lesión nerviosa; siendo el uso del neuroestimulador la única guía confiable y efectiva para reducir la incidencia de esta última complicación.

3- ¿Qué rol tendrá el bloqueo de conducción dentro de la estrategia?

Recordar

La analgesia multimodal perioperatoria "ideal" asociaría bloqueos regionales y analgesia sistémica.

Se utilizarán en el contexto de tres escenarios posibles:

- el bloqueo constituirá la única técnica anestésica,
- se asociarán bloqueos regionales entre sí, o
- los bloqueos serán parte de una anestesia combinada.

Bloqueo como técnica anestésica única
Es suficiente para realizar la cirugía.
Puede ser un Bloqueo Neuroaxial o Periférico.
Integra el plan analgésico multimodal.
La concentración de AL utilizada es a dosis anestésicas.
Acompañar de sedación nivel 3 o menor, Escala de Ramsay; en adultos.

"Tenga siempre en cuenta la sinergia entre el bloqueo y la sedación ya que usted está sedando a un paciente que no recibe ningún tipo de estímulo doloroso. No utilice software / programas de infusiones endovenosas que no contemplen la asociación con un bloqueo anestésico y/o analgésico"

"Si realiza un bloqueo neuroaxial controle el nivel de bloqueo, y asegure que no exista compromiso de músculos respiratorios"

"Considere el riesgo de HIPOVENTILACIÓN"

Bloqueos regionales asociados: 2 o más. Juntos son suficientes para realizar la cirugía.
Posibilidades: Bloqueo Neuroaxial más Bloqueo Periférico. Dos o más Bloqueos Periféricos asociados entre sí.
Integran el plan analgésico multimodal.
La concentración de AL utilizada será a dosis anestésicas y/o analgésicas.
Acompañar de sedación nivel 3 o menor, Escala de Ramsay, en adultos.

"Tenga siempre en cuenta la sinergia entre los bloqueos y la sedación.

No utilice software / programas de infusiones endovenosas que no contemplen la asociación con un bloqueo anestésico y / o analgésico.

Recuerde siempre sumar las dosis de AL por todas las vías de administración utilizadas"

“Considere el riesgo de HIPOVENTILACIÓN y TOXICIDAD por AL”

Bloqueo como parte de la anestesia combinada
Aporta analgesia +/- control autonómico a la anestesia.
Integra el plan analgésico multimodal.
La concentración de AL utilizada será a dosis analgésica.
Combinado con Anestesia General Balanceada o Total Endovenosa.

"Tenga siempre en cuenta la sinergia entre el bloqueo y la anestesia.

Ajuste dosificación de agentes inhalatorios y endovenosos. Tenga en cuenta que los software / programas de infusión endovenosa no contemplan esta combinación"

“Considere el IMPACTO HEMODINÁMICO”

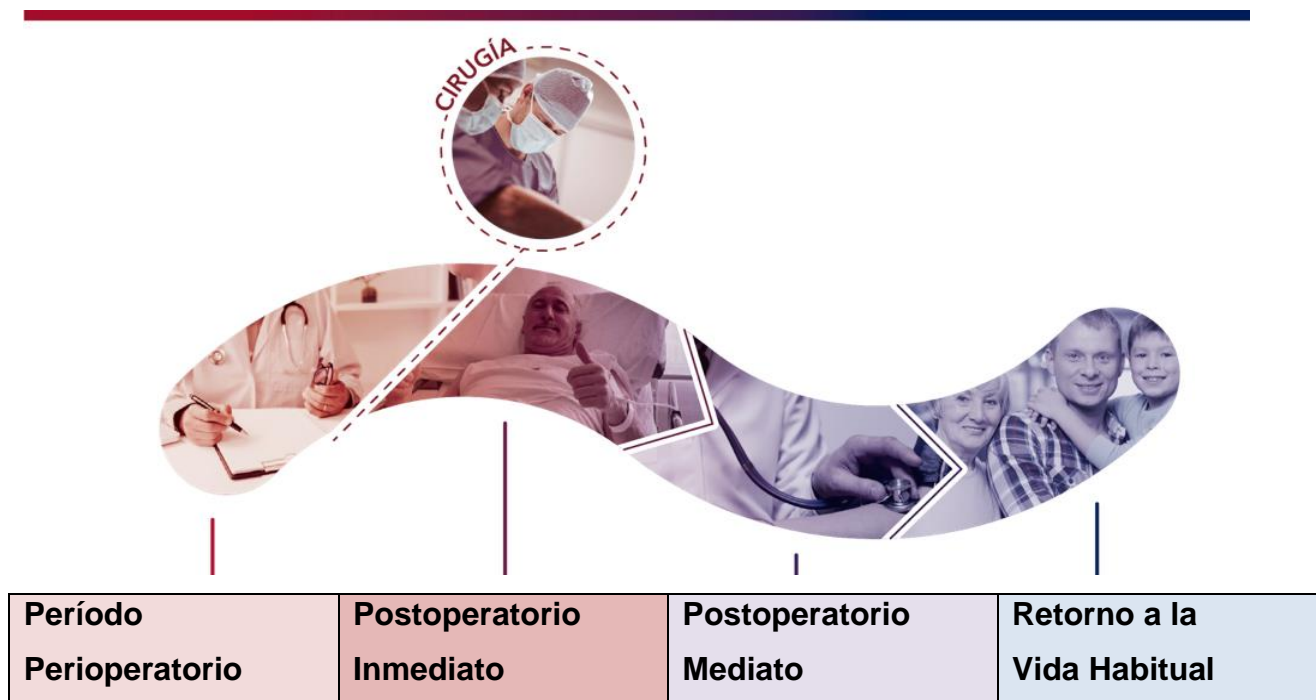
4- ¿Se realizará un Bloqueo Simple o Continuo?

Bloqueo simple
Raquideo – Peridural – Plexual – Nervio Periférico

Bloqueo analgésico continuo
Peridural Continuo.
Plexual o de Nervio Periférico Continuo.

5- ¿Cuál es el objetivo fundamental de la Analgesia Multimodal Segura?

La estrategia analgésica perioperatoria debe ser **MULTIMODAL, SEGURA, ININTERRUMPIDA, y SECUENCIAL** hasta el retorno al estado basal.



Basar la intervención analgésica en Bloqueos de conducción, implica conocer muy bien el comportamiento farmacocinético y dinámico de los mismos.

“Los bloqueos sólo serán efectivos dentro de una estrategia que enfatice la TRANSICIÓN a la vía sistémica para EVITAR BRECHAS ALGÉSICAS”

6- ¿Cómo se debería planificar la transición a la vía sistémica?

Se planificará según el bloqueo realizado.

Si fue un **Bloqueo Simple**, con dosis única, la transición se realizará en función de las características farmacocinéticas de la solución de AL utilizada, si se coadministraron o no adyuvantes; y según el sitio anatómico bloqueado y vía de acceso elegida.

Si se realiza un **Bloqueo Continuo**, se programará la transición a la vía sistémica en función del tiempo de permanencia del catéter.

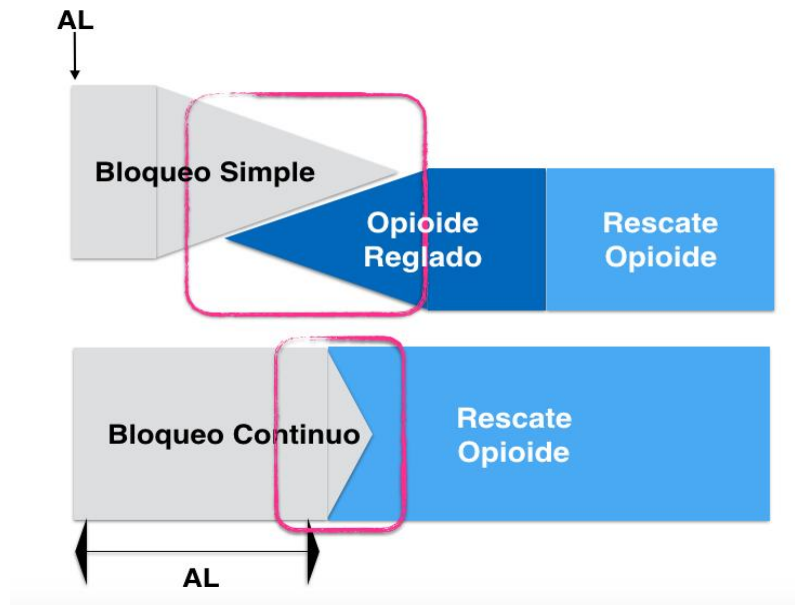
Solución de AL: Tipo y Concentración
LIDOCAÍNA 1 – 2%
BUPIVACAÍNA 0,5 – 0,25 – 0,125 – 0,0625%
ROPIVACAÍNA 0,2 – 0,5 – 0,75%
LEVOBUPIVACAÍNA 0,5 – 0,25 – 0,125%
El VOLUMEN dependerá del sitio de punción, edad y peso del paciente.

Solución de AL: Adyuvantes
Opioides hidrofílicos: MORFINA
Opioides lipofílicos: FENTANILO
Alfa 2 Agonistas: CLONIDINA
Epinefrina

Sitio anatómico bloqueado. Accesos
Bloqueo Raquídeo/Peridural.
Bloqueo Intercostal.
Bloqueo del Plexo Braquial: Interescalénico, Supraclavicular, Axilar.
Bloqueo de Nervios Periféricos del Miembro Superior.
Bloqueo de Plexo Lumbar.
Bloqueo de Nervios Periféricos de Miembro Inferior.
TAP Block, Bloqueo del Erector Espinal, PEC...

El punto álgido de la estrategia analgésica es el momento de la transición entre la finalización del efecto del bloqueo y la administración de la primera dosis del Opiodee reglado. Esto adquiere mayor relevancia en los bloqueos simples porque la transición se producirá en las primeras 24 horas del postoperatorio, donde la intensidad del Dolor será mayor.

Una vez estimada la duración del Bloqueo, es fundamental iniciar la administración de Opioides Sistémicos antes de que aparezcan los primeros signos de regresión del Bloqueo.



Bloqueos simples

- **Analgesia Espinal o Peridural:** Por ejemplo, con Bupivacaína 0,5 o 0,25%, asociada o no a Opioides lipofílicos y/o Clonidina o Epinefrina. Dependiendo de estas variables la analgesia puede extenderse de 90 a 360 minutos o más. En este período de tiempo se buscarán signos de recuperación motora, y ante los primeros indicios de regresión del bloqueo se deberá administrar la primera dosis del Opioides reglado; o bien, la hora de la primera dosis deberá anticiparse en 20 a 40 minutos de la hora calculada de finalización del bloqueo sin esperar signos de regresión de este.
- **Bloqueo Neuroaxial con Morfina:** la duración de la analgesia será de 18 a 24 horas aproximadamente, y asociada al AINE sistémico proveerá de un adecuado manejo del dolor. Este paciente deberá iniciar el Opioides reglado a partir de la mañana siguiente, próximo a cumplirse las 24 horas del bloqueo.
- **Bloqueo Plexual Simple y Bloqueo de Nervio Periférico:** Por ejemplo, *el Bloqueo del Plexo Braquial con Bupivacaína 0,5 o 0,25% con Epinefrina* ofrece un bloqueo analgésico de 6 a 12 horas de duración; en este lapso, se deberá estar alerta ante la aparición de signos de regresión del bloqueo para dar inicio al Opioides sistémico. Si los pacientes han probado tolerancia oral o han sido dados de alta institucional, se deberá seguir con Opioides débiles por vía oral. Recordar la latencia

de 45 minutos a 1 hora, desde la toma del comprimido, de manera que el momento de iniciar el Opiode por vía oral será alrededor de las 8 horas de realizado el bloqueo. El hecho de que el Opiode vía oral se superponga al bloqueo, no conlleva riesgo de depresión respiratoria y asegura que el primero esté en su efecto pico al momento en que decaiga el bloqueo.

Bloqueos Continuos

- **Bloqueo Peridural Continuo:** Al utilizar un **catéter peridural** se podrá optar por administrar 1 o 2 mg de Morfina a través del mismo antes de retirarlo, y así complementar la analgesia por 14 a 18 horas más, evitando administrar Opioides sistémicos. Siempre que se adopte esta modalidad, los pacientes deberán continuar bajo monitoreo estrecho en unidades de cuidados intermedios o intensivos.

Otra posibilidad es que, al retirar el catéter, quede reglado el Opiode sistémico endovenoso o vía oral, según tolerancia, administrando la primera dosis al momento de ser retirado el catéter. Recordar que, al suspender una infusión peridural de AL, el efecto analgésico desaparecerá en 1 a 2 horas.

- **Bloqueo Continuo de Plexo o Nervio Periférico:** al igual que en el anterior, al retirar el catéter, se deberá reglar el Opiode sistémico o por vía oral.

7- ¿Qué Bloqueo Regional se realizará?

¿Se hará un Bloqueo Neuroaxial, Raquídeo o Peridural, o un Bloqueo Periférico?

Bloqueo Raquídeo en Analgesia Multimodal Segura perioperatoria.

Analizar opciones

Bloqueo Raquídeo con:
AL
AL + Opiode lipofílico
AL + Agonistas Alfa 2
AL + Opiode lipofílico + Agonista Alfa 2

Existen ciertas limitantes cinéticas propias del bloqueo raquídeo cuando se lo piensa como herramienta dentro de la analgesia multimodal en el manejo del dolor postoperatorio y que

están en relación con el **riesgo de aparición de brechas algésicas tempranas en el postoperatorio inmediato, a partir de las primeras 4 a 6 horas de realizado el bloqueo.**

Esto se debe a:

- Relativa corta duración del efecto del AL por vía espinal.
- Relativa corta duración del efecto de Opioides lipofílicos por vía espinal.

Es poco recomendable el uso de catéteres espinales para analgesia postoperatoria.

Los AL liposomales o de liberación prolongada recién están insertándose en el mercado.

Opioides Lipofílicos	Comienzo de acción	Duración de acción	Pico de Depresión Respiratoria
Fentanilo	5 - 10 min	1 - 4 h	5 - 20 min
Sufentanilo	5 - 10 min	2 - 6 h	5 - 20 min

- Otras opciones para Bloqueo Raquídeo:

AL + Opiode hidrofílico.
AL + Opiode hidrofílico + Opiode lipofílico.

Aquí también existe **riesgo de brecha algésica en el postoperatorio inmediato, pero diferido hacia las 18 a 24 horas.**

Opioides Hidrofílicos	Comienzo de acción	Duración de acción	Pico de Depresión Respiratoria
Morfina	45 - 75 min	18 - 24 h	Bifásico: 1º: 30 min - 1 h 2º: 6 - 12 h

La **Morfina** administrada por vía intratecal presenta un perfil farmacocinético particular. La biodisponibilidad de los Opioides en la Médula Espinal se correlaciona negativamente con su solubilidad en grasas. Es más difícil para las moléculas lipofílicas, como el Fentanilo, alcanzar y mantener concentraciones suficientes en el sitio efecto debido a su amplio secuestro graso y consecuente aclaramiento plasmático.

Por el contrario, la Morfina, eminentemente hidrofílica, una vez administrada a nivel intratecal difunde más lentamente al plasma, lo que le permite obtener una mayor biodisponibilidad espinal y supraespinal, a la vez que se somete al movimiento en sentido rostral del líquido cefalorraquídeo. Es por ello que es capaz de generar analgesia intensa durante un máximo de 24 horas mediada por un mecanismo espinal y supraespinal. Así también se prolonga el tiempo en que pueden aparecer sus efectos adversos.

Los efectos adversos de los Opioides Neuroaxiales en general y de la Morfina intratecal (MIT) en particular, se pueden enumerar en orden de frecuencia decreciente: prurito, náuseas y vómitos, retención urinaria, somnolencia y depresión respiratoria. El efecto adverso menos frecuente pero el que mayor interés despierta por el riesgo vital que conlleva, es la depresión respiratoria.

La depresión respiratoria asociada a la Morfina Neuroaxial, tanto **Intratecal** como **Peridural**, describe una curva de incidencia bifásica, un primer pico, “precoz” de aparición antes de las 2 horas; y una segunda curva, “tardía” que puede aparecer luego de las 2 horas, especialmente entre la 6^o y 12^o horas luego del bloqueo. La depresión respiratoria tardía es la que más preocupación despierta entre los anestesiólogos debido a que el paciente para esa altura ya deja de estar bajo su supervisión. Obedece a la migración rostral y a la penetración lenta de la Morfina en el Tronco Encefálico.

Asociación de Opioides intratecales

El fentanilo intratecal (FIT) utilizado como adyuvante del AL, acorta la latencia del bloqueo, mejora la calidad de la analgesia intraoperatoria y prolonga la duración del bloqueo sensitivo. Sin embargo, ofrece una analgesia postoperatoria de duración limitada de aproximadamente 4 h.

Por su parte, la morfina intratecal (MIT) presenta una larga duración de acción por esta vía y proporciona una analgesia postoperatoria prolongada que se extiende de 18 a 24 h, siendo su latencia entre 30 y 60 minutos. De este modo, la MIT que es una excelente herramienta para el manejo del dolor postoperatorio, puede no ser óptima para la analgesia intraoperatoria, especialmente en cirugías que duran 1 h o menos. Es lógico presumir que el FIT podría complementar la analgesia intraoperatoria cuando se agrega al AL y la MIT.

De esta manera, la combinación intratecal de Fentanilo y Morfina, podría mejorar la analgesia perioperatoria, cubriendo el Opiode lipofílico, el tiempo de latencia del Opiode hidrofílico. Esto ha sido observado en numerosos estudios como el de Wojciech y col.

Por otro lado, se ha descrito un fenómeno que parece ser contradictorio. Cuando se combinaron los Opioides FIT asociado a MIT se observó reducción de la duración de la analgesia efectiva y mayor consumo de Opioides en el postoperatorio. Esto estaría relacionado con el posible desarrollo de tolerancia aguda a los Opioides espinales después de la adición de Fentanilo a la MIT.

La tolerancia aguda a los Opioides desarrollada por altas dosis de FIT fue descrita por Cooper y col. quienes demostraron que al administrar dosis de 25 mcg de FIT asociado al AL, los pacientes tuvieron un mayor requerimiento postoperatorio de Morfina EV.

Por su parte Carvalho y col realizaron un estudio cuyos hallazgos sugiere, en conclusión, que el FIT en dosis de 5 a 25 mcg, coadministrado con MIT y Bupivacaína, podría inducir tolerancia aguda evidenciada por puntuaciones más altas de dolor. Sin embargo, no observaron aumento del consumo de analgésicos sistémicos durante el postoperatorio.

Se requieren más estudios para poder recomendar evitar el uso de FIT por temor a inducir tolerancia aguda postoperatoria.

La Sociedad Americana de Dolor, la Sociedad Americana de Anestesia Regional y la Sociedad Americana de Anestesiología en sus Guías de Práctica actualizadas en el año 2016 recomiendan para el uso Neuroaxial de Opioides un monitoreo mínimo de 24 horas luego de la administración de Opioides hidrofílicos por vía neuroaxial.

Estas guías:

- **Excluyen el uso de Morfina neuroaxial para pacientes ambulatorios.**
- Señalan que los controles deben ser realizados *una vez por hora durante las primeras 12 horas; y una vez cada dos horas para las siguientes 12 horas, evaluando frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y nivel de conciencia.* No está aún dilucidado si es que estos indicadores son lo suficientemente certeros y precoces para detectar depresión respiratoria, y han sido confrontados con el monitoreo de los niveles de dióxido de carbono transcutáneo que están intentando ser validados.

- Reconocen que *la inyección única de Opioides neuroaxiales hidrofílicos a las dosis recomendadas podrían ser utilizadas de forma segura en lugar de Opioides parenterales sin alterar el riesgo de depresión respiratoria o hipoxemia*. Sugieren la misma frecuencia de controles para los pacientes tratados con Opioides parenterales.
- **Recomiendan la administración de la dosis de Opioide neuroaxial eficaz más baja posible, para reducir al mínimo el riesgo de depresión respiratoria.**
- **La administración concomitante de Opioides neuroaxiales y Opioides parenterales, sedantes, hipnóticos o Magnesio dentro de las primeras 24 horas, requiere un aumento de la frecuencia y proximidad de la supervisión ya que estas asociaciones aumentan el riesgo de depresión respiratoria.**

Otras revisiones sugieren que *la dosis óptima de Morfina intratecal para cirugía abdómino-pelviana y de miembro inferior variaría entre 75 y 150mcg. Existiría un “Efecto Techo” por encima de los 300 mcg, donde sólo se sumarían efectos adversos.*

Factores predisponentes para desarrollar Depresión Respiratoria asociado al uso de MIT.

Edad: extremos de la vida.
ASA: mayor a 3.
Patología respiratoria, neuromuscular, obesidad mórbida o apnea del sueño.
Co-administración de Clonidina intratecal.
Dosis superiores a 100 mcg de Morfina Intratecal.
Asociación de Opioides, sedantes, hipnóticos, Magnesio, por vía sistémica durante el primer día del postoperatorio.
Falta de impacto nociceptivo suficiente. Por ejemplo: cirugía suspendida luego de realizado el bloqueo o asociación de MIT con bloqueo periférico.

Bloqueo Peridural en Analgesia Multimodal Segura perioperatoria

Analizar opciones

Bloqueo Peridural Simple con:
AL
AL + Opiode Lipofílico.
AL + Opiode Hidrofílico.
AL + Agonista Alfa 2.
AL + Opiode Lipofílico + Agonista Alfa 2.

Las consideraciones son similares al bloqueo raquídeo en cuanto a la duración del bloqueo y la analgesia que ofrecen los distintos AL y los Opioides lipo e hidrofílicos que condicionan la probabilidad de aparición de brechas algésicas.

Opioides	Comienzo de acción (min)	Efecto Pico (min)	Duración de acción (h)
Morfina	15 - 30	60 - 90	4 - 24
Hidromorfona	10 - 15	20 - 30	6 - 18
Fentanilo	5 - 10	10 - 20	1 - 3
Sufentanilo	5 - 15	20 - 30	2 - 6

Otra opción... **"la opción ideal"**

Bloqueo Peridural continuo con:
AL
AL + Opiode Lipofílico.
AL + Opiode Hidrofílico

El Bloqueo Peridural Continuo es considerado el estándar de oro en Analgesia Multimodal Segura para cirugía de tórax y abdomen de alto impacto nociceptivo.

Es importante tener en cuenta el sitio de punción para la colocación del catéter peridural en función del sitio quirúrgico tal como muestra el siguiente cuadro.

Sitio Quirúrgico	NIVEL de Dermatoma a Bloquear	Sitio de Punción
TÓRAX	T2 - T10	T6 - T7
ABDOMEN	T6 - T10	T8 - T9
PELVIS	T9 - L1	T11 - T12
MIEMBROS INFERIORES	L1 - S3	L1 - L4

En los Bloqueos Peridurales existe también riesgo de brecha algésica relacionada con el nivel metamérico alcanzado por el bloqueo.

Volúmenes a utilizar:
0,5 - 1 ml por metámera a bloquear en Peridural Torácica.
1- 2 ml por metámera a bloquear en Peridural Lumbar.

Es importante recordar que las dosis se deben reducir a 0,3 a 0,5 ml por metámera torácica; y 0,5 a 1 ml por metámera lumbar en pacientes mayores de 60 años, obstétricas, estado ASA mayor a III y en pacientes obesos.

En los Bloqueos Neuroaxiales se agrega siempre el riesgo de bloqueo de Fibras Simpáticas Cardio Aceleradoras.

Ritmo de infusión: 0,1 a 0,4 ml/kg/h
El ritmo de infusión varía según la posición del catéter: Torácico, Lumbar o Caudal. <i>Los catéteres ubicados en segmentos más altos requieren ritmos de infusión más bajos.</i> Ejemplos: Bupivacaína: 0,1 - 0,5 mg/kg/h; Fentanilo: 1 - 2 mcg/kg/h

Bloqueo Periférico en Analgesia Multimodal Segura perioperatoria.

Los bloqueos periféricos pueden ser simples o continuos; plexuales, tronculares o interfasciales.

Existen tantas técnicas de abordaje de los Plexos Braquial, Lumbar, Sacro y sus ramas, como zonas topográficas necesarias a bloquear. Y su número crece con el advenimiento de la ultrasonografía.

Opciones:

Bloqueos Periféricos con:

Solución de AL sin epinefrina.

Solución de AL con epinefrina.

Solución de AL con otros adyuvantes: Clonidina – Dexametasona – Dexmedetomidina.

Es fundamental tener en cuenta la duración de los bloqueos según topografía y solución utilizada al planificar la transición al plan de analgesia sistémica.

8- ¿Qué hacer frente a una Brecha Algésica?

- **Rescate en Analgesia Multimodal Segura basada en Bloqueos Simples.**

Cada vez que un paciente refiera dolor de intensidad igual o mayor a 4 de EVN o similar bajo un plan de analgesia multimodal basada en bloqueos simples se deberá realizar un rescate analgésico, lo antes posible:

- 1- Bolo EV de Opiode mayor de corta latencia, por ejemplo, Fentanilo 1 - 2 mcg/kg, titulando dosis hasta calmar el dolor (Dc).
 - 2- Luego instaurar el plan EV en infusión continua o reglado por horario con Opiode (Dm).
- Valorar posibilidad y beneficio de realizar otro bloqueo.

- **Rescate en Analgesia Multimodal Segura basada en Bloqueos continuos.**

Riesgo de brecha algésica durante un Bloqueo Continuo:
Bloqueo Peridural – Bloqueo Periférico
Inconvenientes con el catéter: desplazamiento, acodamiento, obstrucción.
Inconvenientes con los sistemas de infusión: mal funcionamiento, errores en la programación/manejo de dispositivos.
Agotamiento de la solución analgésica.

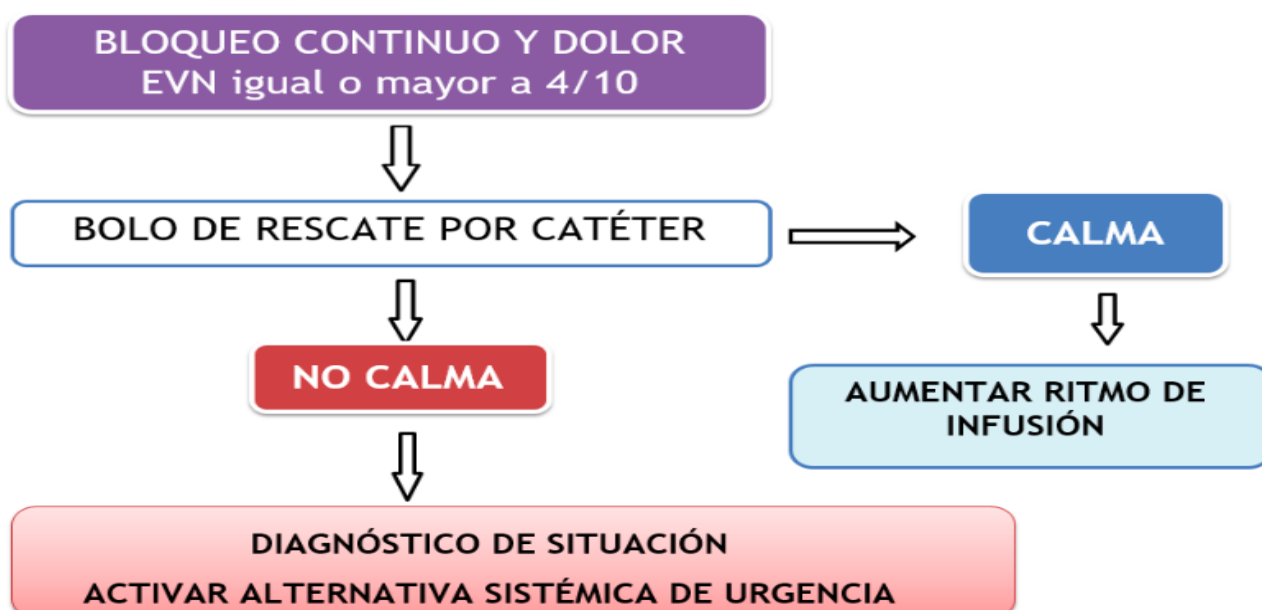
Cada vez que un paciente refiera dolor de intensidad igual o mayor a 4 de EVN o similar mientras se encuentre bajo un plan de analgesia multimodal basada en bloqueos continuos, ya sea peridural o periférico se deberá realizar un rescate analgésico.

En primera instancia se procederá a realizar un bolo de 5 - 8 ml de AL de corta latencia como Lidocaína al 1 o 2%, o con la solución que se viene infundiendo. Con este gesto, por un lado, se diagnostican problemas relacionados con el catéter, al tiempo que se realiza el rescate analgésico.

Si con esta medida se alivia el dolor, se procederá a subir la dosis de infusión basal de la solución de AL.

Si no hay respuesta al bolo de AL, se debe asumir que el catéter ya no está funcionando correctamente y, automáticamente se realizará el rescate sistémico.

Por esta razón, al realizar bloqueos continuos SIEMPRE se debe dejar indicado el Rescate Sistémico de Urgencia.



La alternativa sistémica de urgencia se realiza de la siguiente manera:

1. Bolo EV de Opioide mayor de corta latencia, por ejemplo: Fentanilo 1 - 2 mcg/kg, titulando dosis hasta calmar el dolor (Dc).
2. Instaurar el plan EV en infusión continua o reglado por horario con Opioides (Dm).
3. Evaluar la posibilidad y el beneficio de realizar un nuevo bloqueo.
4. Extremar controles las siguientes 24 horas en caso de haber administrado Opioides hidrofílicos por vía neuroaxial.

Para todo tipo de bloqueo utilizado en el contexto de un plan de analgesia multimodal, tener en cuenta:

- Previo a la inducción anestésica, se debe incorporar la dosis de carga del AINE sistémico (salvo contraindicación), el cual se mantendrá reglado por horario hasta el alta médica, no institucional, del paciente.
Siempre se lo inicia endovenoso, y tan pronto se retome la vía oral deberá rotarse a esta vía, e idealmente se lo asociará a Paracetamol oral.
- Si se realiza un bloqueo simple: raquídeo, peridural, plexual o de nervio periférico, se debe considerar la farmacocinética del AL utilizada, así, en función de su liposolubilidad, del pKa, de la dosis y concentración, de las características propias de vascularización y físico - químicas del sitio donde se lo deposita, de la asociación o no a adyuvantes, éste variará la duración de su efecto. Este conocimiento del comportamiento farmacocinético dará la pauta del momento en que comenzará a decaer su efecto analgésico y permitirá anticipar la indicación del Opioide sistémico reglado o de rescate.
- En el caso de los bloqueos continuos, centrales o periféricos, su efecto decrece en 1 a 2 horas luego de suspendida la infusión, con excepción de la Morfina peridural. Sin embargo, luego de 24 a 48 horas de analgesia continua, el Opioide puede ocupar sólo el lugar de rescate; o bien puede ser necesario indicarlo reglado por el impacto nociceptivo, historia de dolor del paciente, del tipo de rehabilitación, etc.

- Si se utilizaron Gabapentinoides antes de la cirugía, tan pronto se retorne a la vía oral, deberán ser reincorporados al plan analgésico.
- Asimismo, y reglados por horario, los antieméticos y protectores gástricos, deben acompañar a todo plan analgésico.
- Realizar una evaluación frecuente y sistemática del dolor, del nivel del bloqueo y el screening de los potenciales efectos adversos de los fármacos que indicamos.

ALTO! ANALGESIA MULTIMODAL SEGURA BASADA EN BLOQUEOS

- ✓ *La Analgesia Multimodal Perioperatoria ideal asocia Bloqueos Regionales y Analgesia Sistémica.*
- ✓ *Tenga siempre en cuenta la sinergia entre el bloqueo y la sedación cuando realiza bloqueo como única técnica anestésica, o cuando asocia bloqueos regionales entre sí ya que usted está sedando a un paciente que no recibe ningún tipo de estímulo doloroso.*
- ✓ *Tenga siempre en cuenta la sinergia entre el bloqueo y la anestesia cuando el bloqueo forma parte de la Anestesia.*
- ✓ *“Los bloqueos sólo serán efectivos dentro de una estrategia que enfatice la TRANSICIÓN a la vía sistémica para EVITAR BRECHAS ALGÉSICAS.”*
- ✓ *Una vez estimada la duración del bloqueo, es fundamental iniciar la administración de Opioides sistémicos antes de que aparezcan los primeros signos de regresión del bloqueo.*
- ✓ *Se recomienda la administración de la dosis de Opiode neuroaxial eficaz más baja posible, para reducir al mínimo el riesgo de depresión respiratoria.*
- ✓ *El Bloqueo Peridural Continuo es considerado por muchos, el estándar de oro en analgesia multimodal segura para cirugía de tórax y abdomen de alto impacto nociceptivo.*

CAPÍTULO 10

HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES

Revisado por Dra. Elena Català i Puigbò

La HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES (HIO) es un estado pro-nociceptivo, de sensibilidad aumentada al dolor, originado por la exposición a Opioides, que aparece y agrava un dolor preexistente. Ocurre un gran empeoramiento del dolor original, difuso e independiente del mismo. Y que empeora al aumentar las dosis.

No existen datos en la literatura sobre la incidencia de la HIO. La condición para desarrollar la HIO es el uso del Opiode, tanto crónico como agudo. Y si bien, la administración de altas dosis de Opiode por largos períodos parece asociarse a una mayor incidencia de HIO, ésta también sucede con Opioides administrados durante corto tiempo.

La HIO puede ocurrir en:

- En pacientes en terapia Opiode crónica. Ya sea con dosis de mantenimiento y retirada, o con dosis elevadas y persistencia de escalada de dosis.
- En adictos a Opioides en programas de recuperación, bajo terapia de reemplazo con Metadona para deshabitación, aún con dosis muy bajas.
- En el contexto del manejo del dolor perioperatorio, en pacientes tratados con altas dosis de Opioides, ya sea durante el intra o en el postoperatorio.

La HIO es un estado pro-nociceptivo

Es una forma de Hiperalgnesia Secundaria y se produciría por Sensibilización Central. Es un estado de hiperexcitabilidad neuronal y activación glial de difícil manejo clínico. Aunque los mecanismos fisiopatológicos subyacentes para desarrollar HIO serían múltiples, y tendrían lugar en todos los niveles del sistema nociceptivo: periférico, espinal y supraespinal.

De alguna manera, no del todo conocida, en un primer momento el sistema neural responde a los Opioides exógenos produciendo analgesia.

Sin embargo, en algunos individuos, con el correr del tiempo este mismo sistema sufriría cambios funcionales o estructurales que terminarían facilitando la nocicepción, originando HIPERALGESIA.

Los mecanismos propuestos serían:

- Activación del Sistema Glutamatérgico: dosis altas o prolongadas de Opioides pueden producir sensibilización de las Neuronas Nociceptivas del Asta Posterior de la Médula Espinal (APME), neurotoxicidad y muerte celular por apoptosis, a través de la activación de los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA).
- Los agonistas Mu en altas dosis o por tiempo prolongado, terminarían produciendo un aumento de la Dinorfina en el APME, la cual a su vez estimula la liberación y expresión de neuropéptidos excitatorios como el Gen Relacionado con el Péptido de la Calcitonina (CRGP), Sustancia P y Colecistoquinina.
- Activación de ciclooxigenasa (COX) espinal: prostaglandinas. citocinas y quimocinas.
- Facilitación espinal descendente de las vías de las células “ON - OFF” sensibles a Opioides en la médula rostro ventral.
- La Morfina 3 Glucurónido tiene un efecto antianalgésico y neuroexcitatorio asociado a receptores no opioides como los NMDA.
- Mecanismos genéticos relacionados con la expresión de la Catecol-O-metiltransferasa (COMT).
- Estado proinflamatorio: Microglia /astrocitos activados; receptores Toll 4.
- Aumento de nociceptores/potenciación sináptica/modificaciones epigenéticas.

Diagnóstico de HIO

- Dolor difuso, generalizado, poco definido.
- El dolor aumenta al aumentar la dosis de Opioide.
- El diagnóstico se basa en la respuesta al Rescate Analgésico con un Opioide Puro
“Evaluar – Medir – Registrar –Rescatar- Reevaluar”
- ¡El dolor empeora con el rescate!
“El diagnóstico es eminentemente clínico”.
- Pensar en **HIO** en el postoperatorio especialmente ante el antecedente de Anestesia General con altas dosis de Remifentanilo. Existe evidencia al respecto, si bien es pequeña la diferencia con respecto a otros Opioides, es estadísticamente significativa. *Fletcher D, Martínez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. Br J Anaesth 2014; 112:991–1004*

Diagnóstico Diferencial:

En el contexto perioperatorio, especialmente en el postoperatorio inmediato, es necesario hacer diagnóstico diferencial con:

- ✓ **Complicación relacionada con el procedimiento quirúrgico** como hemorragia, infección, etc; **o interurrencias** como neumopatía, discopatía, entre otros.
- ✓ **Analgesia Perioperatoria Insuficiente.**
- ✓ **Tolerancia a Opioides.**
- ✓ **Síndrome de Abstinencia.**

En pacientes crónicos debe descartarse aumento del dolor por progreso de la enfermedad de base.

ANALGESIA PERIOPERATORIA INSUFICIENTE

Ante un paciente que manifiesta dolor e hiperalgesia en el período postoperatorio inmediato, y habiendo descartado algún tipo de complicación o interurrencia quirúrgica, el siguiente diagnóstico a descartar es **ANALGESIA PERIOPERATORIA INSUFICIENTE.**

Para ello se deben realizar los rescates correspondientes con un Opiode Puro, manteniendo un monitoreo cercano del paciente para evaluar la respuesta. Al mismo tiempo se deberá revisar e investigar qué plan analgésico fue utilizado y si fue alcanzado un correcto plano anestésico-analgésico, antes de pensar en el diagnóstico de HIO.

El diagnóstico diferencial se basa en la respuesta a los rescates con Opiode Puro. En caso de Analgesia Perioperatoria Insuficiente el dolor del paciente mejora con los rescates a diferencia de la HIO. Si el Dolor Postoperatorio Agudo presenta características neuropáticas, el diagnóstico diferencial será más dificultoso y tal vez sea imposible. La fisiopatología de la hipersensibilidad es la misma, existe Sensibilización Central y el tratamiento fisiopatológico podría ser semejante en cuanto a incorporar antihiperalgésicos al plan de analgesia.

La diferencia fundamental es que ante una HIO se deberá al menos intentar rotar o disminuir el Opiode y agregar Antihiperalgésicos; en cambio en las situaciones de analgesia insuficiente por dolor neuropático no se suprimirá el Opiode y se agregarán Antihiperalgésicos. En ambos casos se está frente a una emergencia médica. La actitud debe ser ágil y agresiva.

TOLERANCIA A OPIOIDES

Es la disminución progresiva, en el tiempo, del efecto analgésico de una misma dosis de Opioide. Por lo tanto, es necesario aumentar la dosis del Opioide para mantener el mismo efecto analgésico.

Existen numerosas teorías que intentan explicar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

La teoría farmacodinámica clásica propone que concentraciones sostenidas de Opioides en el sitio-efecto llevarían a:

- Regulación a la baja de receptores Opioides, con disminución de su cantidad y actividad, lo cual conduciría a una interiorización de los receptores con disminución del número de éstos en la superficie celular.
- Disminución de la afinidad de los receptores por el agonista.
- Alteración en el acople del receptor a la Proteína G.
- Disminución de la actividad de Adenilciclase que lleva a una disminución del AMPc.
- Cambios de la conductancia al potasio.
- Cambios en la actividad de la Proteinkinasa C.

El correcto diagnóstico diferencial entre HIO y Tolerancia es fundamental, ya que el tratamiento y la conducta a seguir en estos pacientes es diametralmente opuesta. El intento de aumento de dosis de Opioide en una prueba "ensayo-error", conduce al diagnóstico diferencial. En la HIO ocurriría un aumento de la sensibilidad al dolor; mientras que en el paciente Tolerante el Dolor calma con el rescate, si bien las dosis van en aumento. En la Tolerancia lo que existiría es una disminución de la sensibilidad a los Opioides.

“Lo importante es no insistir con el aumento de las dosis de Opioide una vez constatada la ausencia de respuesta analgésica”

Lo correcto es un seguimiento próximo del paciente durante la prueba del Rescate Opioide donde, ante la falta de respuesta, se debe adoptar una conducta proactiva inmediatamente.

“El monitoreo del paciente debe ser adecuado, sistemático y próximo durante las primeras horas en todo el postoperatorio”

SINDROME DE ABSTINENCIA

El paciente presenta Disforia, inquietud, náuseas, vómitos, mialgias, artralgias, espasmos musculares, rinorrea, midriasis, piloerección, sudoración, diarrea, cólicos, insomnio, anorexia, aumento de presión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura.

Es un cuadro desencadenado por la suspensión brusca del Opiode crónico; por disminuir muy rápido la dosis o por administración de un Antagonista Opiode. Es la expresión de Dependencia.

Su presencia estaría indicando un MAL MANEJO de la ANALGESIA PERIOPERATORIA.

El cuadro clínico y el dolor mejoran al aumentar la dosis de Opiode, es decir que responde al rescate con un Opiode Puro.

Diagnóstico diferencial entre HIO, Tolerancia a Opioides, Analgesia Perioperatoria Insuficiente y Síndrome de Abstinencia.

	HIO	TOLERANCIA	ANALGESIA INSUFICIENTE	Sme. de ABSTINENCIA
Distribución del Dolor	Difuso, más allá del área de distribución del dolor preexistente.	Localizado en el sitio de dolor preexistente.	Localizado en el sitio de dolor preexistente.	Difuso, más allá del área de distribución del dolor preexistente.
Inicio del Dolor	Abrupto.	Gradual y progresivo.	Abrupto o Gradual.	Abrupto. Asociado a agitación, delirio y demás signos de abstinencia.
Respuesta al aumento de dosis de Opiode	Empeora.	Mejora.	Mejora.	Mejora.

Tratamiento de la HIO

Primero prevenir:

El Opiode más relacionado con el desarrollo de HIO postoperatoria es el Remifentanilo.

Sería prudente utilizarlo en bajas dosis durante el intraoperatorio y siempre en un contexto de Analgesia Multimodal Segura.

Utilizar bajas dosis de Opioides durante intra y post operatorio.

El control estricto de la dosis de **Remifentanilo** sería el factor de mayor importancia

"Una dosis en infusión continua $\geq 0,1$ mcg/kg/min y $\geq 2,7$ ng/ml en infusión controlada por objetivo es capaz de provocar HIO"

Cabanero, D., Campillo, A., Celerier, E., Romero, A., and Puig, M.M. (2009). Pronociceptive effects of remifentanil in a mouse model of postsurgical pain: effect of a second surgery. Anesthesiology 111, 1334– 1345

La combinación con Propofol es la alternativa que ha mostrado una menor aparición de HIO.

Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. Br J Anaesth 2014; 112:991–1004

Tratamiento:

1. No insistir con el Opiode en uso. Rotar el Opiode. Seleccionar uno con diferentes metabolitos activos y diferente farmacocinética y dinámica. Considerar Metadona.
2. Administrar Antihiperalgésicos:
 - Lidocaína EV en infusión continua.
 - Antagonistas NMDA: Ketamina, Sulfato de Magnesio.
 - Agonistas Alfa-2: Clonidina, Dexmedetomidina.
3. Evaluar factibilidad de realizar un Bloqueo Regional.
4. Siempre asociar: AINEs, Paracetamol o Inhibidores COX 2 selectivos.
5. Agregar Gabapentinoides o Antidepresivos al retomar la vía oral.
6. Asegurar una correcta Hidratación.

ALTO! Hiperalgnesia inducida por Opioides

- ✓ *La HIO es un estado pro-nociceptivo que agrava el dolor preexistente en pacientes tratados con Opioides.*
- ✓ *Es una forma de Hiperalgnesia Secundaria y se produce por Sensibilización Central.*
- ✓ *La condici3n para desarrollar la HIO es el uso de Opiode, tanto cr3nico como agudo.*
- ✓ *El Opiode m3s relacionado con el desarrollo de HIO postoperatoria es el Remifentanilo: usar bajas dosis en el contexto de AMS.*
- ✓ *El diagn3stico es eminentemente cl3nico.*
- ✓ *Es fundamental hacer diagn3stico diferencial con Analgesia Perioperatoria Insuficiente, Tolerancia, y S3ndrome de Abstinencia.*
- ✓ *R3pidamente administrar Antihiperalg3nicos EV y/o realizar Bloqueo Regional.*
- ✓ *No insistir en el aumento de la dosis del Opiode.*
- ✓ *Reducir la dosis y rotar el Opiode.*
- ✓ *Adecuada hidrataci3n.*

CAPÍTULO 11

ANALGESIA MULTIMODAL SEGURA EN EL PACIENTE TOLERANTE A OPIOIDES

Revisado por Dra. Elena Català i Puigbò

El diagnóstico y tratamiento del dolor perioperatorio en pacientes que son tolerantes a Opioides, es un desafío para el anestesiólogo al que se enfrenta cada vez más frecuentemente, siendo necesario un efectivo abordaje interdisciplinario.

Los pacientes Tolerantes a Opioides que serán intervenidos quirúrgicamente, necesitan un adecuado ajuste de las dosis de Opioides; por un lado, para lograr una analgesia eficaz, y por otro, para evitar la aparición del síndrome de abstinencia.

Para que la analgesia perioperatoria en el paciente Tolerante a Opioides sea segura y efectiva debemos conocer...

1-¿Qué es la tolerancia a Fármacos?

Tolerancia es la disminución progresiva del efecto de un fármaco en el tiempo, de modo que es necesario aumentar la dosis para mantener el mismo efecto.

2- ¿Quiénes son considerados pacientes Tolerantes a Opioides?

Este fenómeno lo vemos en:

- Pacientes tratados en forma crónica con Opioides por dolor oncológico o no oncológico.

Hoy los Opioides continúan siendo de elección en el tratamiento del dolor oncológico; y son utilizados cada vez más en el dolor no oncológico, el cual muestra, a su vez, una incidencia creciente en la población.

- Pacientes con historia de abuso de Opioides, ya sea abuso activo, en terapia de reemplazo o en recuperación.

En el abuso activo el paciente está actualmente consumiendo de manera aberrante Opioides prescritos o no.

La terapia de reemplazo es una estrategia efectiva para tratar la adicción a Opioides en el intento del individuo de abandonar el hábito. Los pacientes con historia de abuso que

están en terapia de reemplazo, habitualmente reciben Metadona, Buprenorfina o Naltrexona como parte de la estrategia terapéutica de detoxificación-deshabitación.

Los pacientes en recuperación son aquéllos con el antecedente de haber abusado de Opioides y que actualmente llevan un tiempo determinado sin consumirlos. En ellos el temor de medicar con Opioides radica en el riesgo de generar una recaída.

Estos pacientes son con frecuencia estigmatizados y sub-tratados.

- Pacientes expuestos a altas dosis de Opioides por largos períodos, posterior a cirugía o trauma. Son pacientes que cursan prolongadas o reiteradas internaciones, generalmente derivadas de patologías que requieren múltiples intervenciones quirúrgicas.

En pacientes Tolerantes debemos utilizar dosis mayores de Opioides, abordarlos interdisciplinariamente y multimodal más que nunca.

Manejo de pacientes en terapia crónica con Opioides

La **Metadona** es un agonista puro de receptores Opioides Mu y antagonista de los receptores NMDA, que generalmente se administra una vez al día en dosis paulatinamente decrecientes para prevenir el síndrome de abstinencia durante el período de deshabitación del adicto.

Los efectos colaterales por dosis altas de Metadona incluyen depresión respiratoria potencialmente fatal y prolongación del intervalo QT, además de estar asociada con el mayor número de muertes por sobredosis accidental.

Cirugía electiva o de urgencia, de bajo, moderado o alto impacto nociceptivo:

- Si es posible, sostener la vía oral y mantener la dosis habitual de Metadona.
- Si se debe suprimir la vía oral por más horas que el intervalo de las dosis habituales de Metadona, se deberá rotar titulando a dosis equipotentes de Morfina EV según tabla.

La **Buprenorfina** es un agonista parcial de receptores Opioides Mu. Su afinidad por este receptor es alta, con actividad intrínseca baja y de lenta disociación. Dosis bajas de Buprenorfina son suficientes para desplazar competitivamente del receptor a los Opioides agonistas puros como la Morfina. **Esta alta afinidad de la Buprenorfina por el receptor hace que el desplazamiento de ésta por Opioides puros sea difícil y ocurra a dosis extremadamente altas.** Y por el mismo motivo, los efectos de la Buprenorfina no son revertidos fácilmente por acción de la Naloxona.

En terapias de reemplazo, la Buprenorfina es administrada por vía oral o sublingual presentando una vida media larga debido a su depósito en la mucosa oral. Para el tratamiento del dolor crónico se utiliza la vía endovenosa o transdérmica.

La Buprenorfina presenta una gran desventaja cuando el paciente va a ser intervenido quirúrgicamente, debido a las propiedades farmacodinámicas anteriormente descritas.

El manejo del dolor que escape a su efecto analgésico techo será dificultoso debido a la alta afinidad de la Buprenorfina por el receptor Mu. La administración de Agonistas puros requerirá dosis muy elevadas para confrontar y vencer esta alta afinidad y poder proveer una analgesia superior.

Esto obliga a un monitoreo estricto de la escalada de dosis del Agonista puro, por el alto riesgo de depresión respiratoria. Para ello serán necesarios cuidados intensivos, y aun así en muchos casos, la analgesia no será óptima.

La mejor opción y lo recomendado es discontinuarla los días previos a la cirugía cuando es programada y rotarla a un Opioides puro alternativo. De este modo se asegura la eliminación del agonista parcial, para que pueda utilizarse sin mayores complicaciones un agonista Mu puro en el perioperatorio.

En el caso de que el paciente tenga colocado un parche de Buprenorfina, el equipo quirúrgico debe evaluar con anterioridad las dosis diarias de Buprenorfina consumidas por el paciente, el impacto nociceptivo de la cirugía y los requerimientos de Opioides:

Dolor leve a moderado: continuar con Buprenorfina sin modificar la dosis, no administrar Opiode adicional de rutina y basar la estrategia analgésica en el uso de AINEs, Paracetamol y/o Bloqueos Regionales.

Dolor moderado a severo en cirugía electiva: retirar el parche y posponer la cirugía por 3 días. Reemplazar con Opioides agonistas puros de acción corta.

En cirugía de urgencia: si no es posible realizar un Bloqueo Regional Continuo, se debe abordar al paciente en Cuidados Intensivos para monitoreo estricto. Intentar infusiones continuas endovenosas de Antihiperalgésicos como Alfa 2-agonistas, o Lidocaína asociadas a Opioides.

La **Naltrexona** posee una actividad fundamentalmente antagonista sobre los receptores Opioides al unirse competitivamente a ellos, y por lo tanto, bloquea los efectos psicotrópicos que producen éstos. Aunque la Naltrexona puede poseer algunas propiedades agonistas, son menores en comparación con sus potentes acciones antagonistas, por lo que es considerada un antagonista de larga duración. De este modo, **la Naltrexona bloquea los efectos placenteros de la heroína y otros Opioides puros, y es útil en la prevención de recaídas en adictos a Opioides.**

Entre las cualidades que propician su uso en programas de mantenimiento se puede destacar que no produce tolerancia ni dependencia incluso en tratamientos prolongados; se absorbe bien por vía oral y alcanza niveles máximos en una hora. Bloquea rápida y competitivamente los receptores Opioides tras su ingesta, por ello podría desencadenar un síndrome de abstinencia si previamente no se ha hecho una desintoxicación o se ha mantenido la abstinencia durante un período mínimo de 7 a 14 días. Puede producir hepatotoxicidad dosis-dependiente.

Los pacientes tratados con Naltrexona pueden responder a dosis más bajas de Opioides que las anteriormente utilizadas; esto podría causar depresión respiratoria con dosis menores. **Por este motivo se debe titular muy cuidadosamente la analgesia con Opioides en pacientes que reciben Naltrexona** por períodos prolongados. Por el contrario, aquellos pacientes en quienes no fue posible suspender la Naltrexona antes de la cirugía y se encuentra bajo sus efectos antagonistas, se comportarán con una resistencia inusual a la analgesia opioide.

- **Cirugía electiva de bajo a moderado impacto nociceptivo**

Evaluar posibilidad de controlar el dolor sin Opioides.

Eventualmente suspender Naltrexona oral 48-72 h antes.

- **Cirugía electiva de alto impacto nociceptivo**

Suspender Naltrexona oral 72 h antes.

- **Cirugías de urgencia**

Paracetamol EV, AINEs, infiltración local de la herida, Bloqueos nerviosos periféricos o neuroaxiales. Adición de Clonidina en Bloqueos neuroaxiales.

Ketamina ?

Intentar analgesia libre de opioides.

¡Multimodar más que nunca!

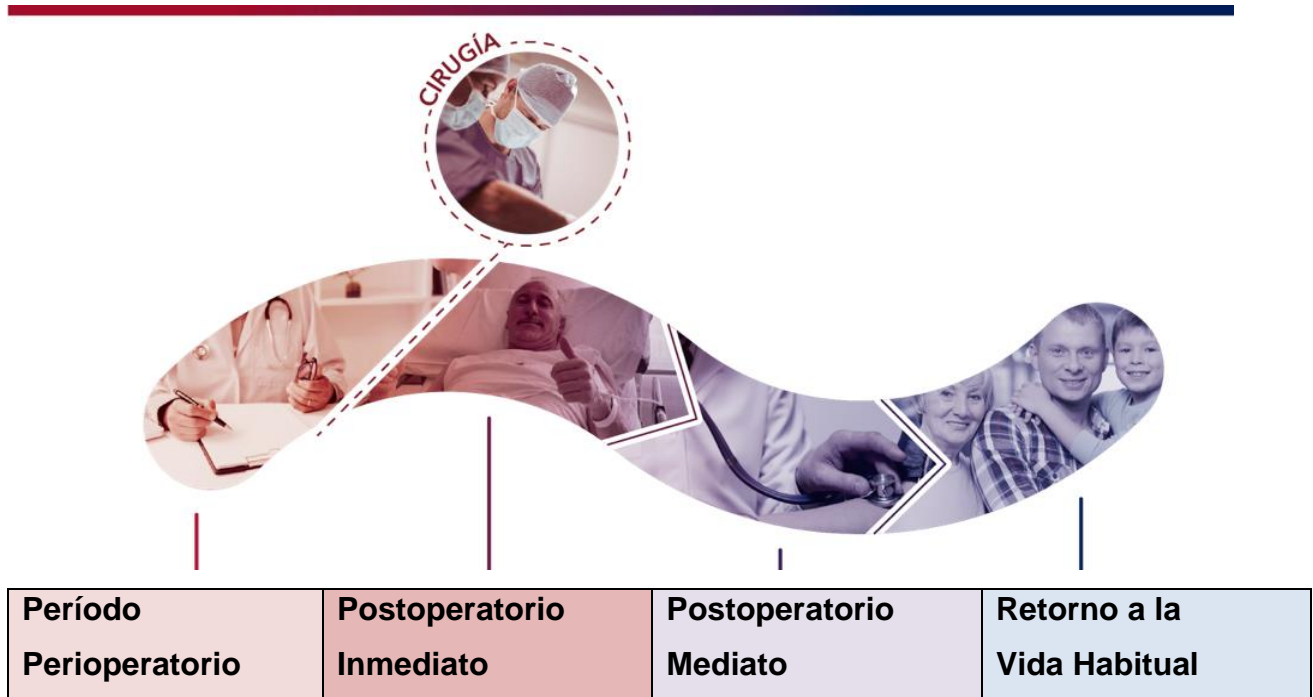
"Se recomienda consultar a un especialista en dolor en los casos de pacientes con control inadecuado del dolor postoperatorio, o que estén en riesgo de control inadecuado del dolor postoperatorio, como tolerantes a Opioides, historia de abuso de sustancias, etc"

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

APS/ASRA/ASA 2016

3- ¿Cómo establecer una estrategia multimodal segura en el paciente Tolerante a Opioides para PROVEER ANALGESIA EFICAZ y PREVENIR EL SÍNDROME DE ABSTINENCIA?

Es fundamental que un plan de *analgesia multimodal* esté presente y forme parte del abordaje de estos pacientes *durante todo el período perioperatorio*.



En el paciente Tolerante a Opioides se debe incorporar, más que nunca, de manera sistemática una estrategia analgésica perioperatoria que sea MULTIMODAL, SEGURA, ININTERRUMPIDA Y SECUENCIAL hasta el retorno al estado basal y así poder cumplir con los dos objetivos:

Proveer analgesia eficaz

- En pacientes que serán intervenidos quirúrgicamente, se debe realizar un abordaje interdisciplinario haciendo énfasis en el área de Salud Mental con psicólogos o psiquiatras especialistas en adicciones y/o cuidados paliativos desde el preoperatorio.
- Utilizar los recursos farmacológicos y no farmacológicos que propone la estrategia multimodal, asociándolos de manera tal de reducir al máximo los requerimientos de Opiode.
- **Siempre Multimodar:**
 - Bloqueo Regional: sería la mejor herramienta para reducir la utilización de Opioides garantizando una analgesia efectiva. Utilizarlo siempre que sea posible, en especial los Bloqueos Continuos.
 - Infiltración de la herida.

- Paracetamol y AINEs: siempre deberían estar presentes, salvo contraindicación.
- Antihiperalgésicos: útiles a la hora de reducir el requerimiento de Opioides. Infusión Continua Endovenosa de Lidocaína, Clonidina o Dexmedetomidina. No sería recomendable utilizar Ketamina en adictos.
- Gabapentinoides.
- Opioides: el paciente puede requerir dosis más altas de lo habitual para alcanzar niveles analgésicos óptimos. Se deben titular los Opioides y se aconseja el uso de PCA para dosis de rescate con Opioides evitando en lo posible las infusiones basales en pacientes Tolerantes **no adictos**, por ejemplo: pacientes oncológicos y no oncológicos en tratamiento crónico con Opioides, o politraumatizados con reintervenciones múltiples. **En adictos no es recomendable el uso de PCA.**

Prevenir el síndrome de abstinencia

- Evitar suspender bruscamente la dosis habitual del Opiode, ya que todos los pacientes con tolerancia a Opioides pueden desarrollar síntomas de abstinencia: sudoración, taquicardia, hipertensión arterial, náuseas y vómitos, diarrea, insomnio, dolores musculares y abdominales.
- Continuar con la dosis habitual del **Opiode agonista puro en el perioperatorio, reemplazando la dosis oral por dosis endovenosas equipotentes**. Si el paciente usa parches transdérmicos de Fentanilo DEBE continuar con los mismos en el perioperatorio.

OPIOIDE	Vía	Dosis Equianalgésica	Factor de corrección	Duración
Morfina	EV	10 mg	x 1	4 - 6 h
Morfina	VO	30 mg	Morfina EV x 3	4 h
Oxicodona	VO	20 mg	Morfina VO ÷ 1,5 <i>(1,5 veces más potente que Morfina)</i>	4 - 6 h
Tramadol	VO/EV	150 mg	Morfina VO x 5	4 - 6 h
Codeína	VO	300 mg	Morfina VO x 10	4 h
Dextro-Propoxifeno	VO/EV	450 mg	Morfina VO x 15	6 - 8 h
Metadona	VO	3 - 7,5 mg	<i>4 a 10 veces más potente que Morfina</i>	4 - 24 h
Buprenorfina	Trans dérmica	0,2 - 0,4mg (8,75 - 17,5 mcg/h)	<i>60 veces más potente que Morfina</i>	
Fentanilo	EV	100 mcg	Morfina ÷ 100 <i>100 veces más potente que Morfina.</i>	40 min.

<http://www.1aria.com/contenido/dolor/tabla-opioides>

Como regla general, a la dosis habitual equipotente de Opiode, se debe agregar una dosis de Opiode adicional de acción corta para tratar el dolor agudo acorde al impacto nociceptivo de la cirugía.

Una vez superado el período postoperatorio inmediato, a medida que el dolor decrece y paralelamente disminuyen los requerimientos del Opiode adicional, se debe convertir nuevamente la dosis basal del Opiode endovenoso a una dosis equipotente oral según

el consumo del mismo de las últimas 24 horas. Ese será el momento de volver a la dosis habitual de opioide o al menos a una similar.

Ejemplo:

Paciente medicado con 120 mg/día de Morfina VO en forma crónica.

Requiere Cirugía digestiva de urgencia.

1) Rotar Morfina VO a Morfina EV:

-120 mg VO de Morfina corresponden a 40 mg Morfina EV (tasa de conversión 3:1)

2) Agregar la dosis estimada extra de Morfina para cubrir el impacto nociceptivo previsto de la cirugía.

Es decir, sumarla a la dosis basal de 40 mg/día de Morfina EV.

Ej: Dc: 0,1 mg/kg Morfina EV intraoperatoria (intraoperatorio)

+ Dm: 0,02 a 0,04 mg/kg/hora EV en infusión continua en 24 h

+ 40 mg/día de Morfina basales en infusión continua en 24 h

+ dosis de Morfina de rescate, si EVN igual o mayor a 4.

3) Siempre que sea posible utilice bloqueos o infusiones EV de Lidocaína, Dexmedetomidina o Clonidina.

4) Volver a rotar la Morfina EV a VO cuando retome la vía oral.

ALTO! PACIENTE TOLERANTE A OPIOIDES

- ✓ ***¡LOS OPIOIDES BASALES NO DEBEN SUSPENDERSE NUNCA!***
- ✓ ***En pacientes Tolerantes a Opioides se debe adecuar la dosificación para lograr una analgesia eficaz y prevenir el síndrome de abstinencia.***
- ✓ ***Es fundamental el abordaje interdisciplinario.***
- ✓ ***Al planificar la analgesia periperatoria tenga en cuenta las dificultades que propone la terapia de reemplazo con Metadona, Buprenorfina o Naltrexona.***
- ✓ ***Conocer la equipotencia analgésica entre Opioides.***
- ✓ ***¡Multimodar más que nunca!***
- ✓ ***Asociar Bloqueos Regionales o Antihiperalgésicos EV.***
- ✓ ***La indicación de Opiode debe cubrir: dosis de Opiode basal crónico + dosis de Opiode adicional según impacto quirúrgico.***
- ✓ ***Ante analgesia insuficiente llamar a un especialista en dolor.***
- ✓ ***Siempre volver a convertir la dosis basal de Opiode EV en dosis equipotente VO antes del alta institucional.***

CAPÍTULO 12

ANALGESIA MULTIMODAL SEGURA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

Revisado por Dr. Roberto Coll Loha

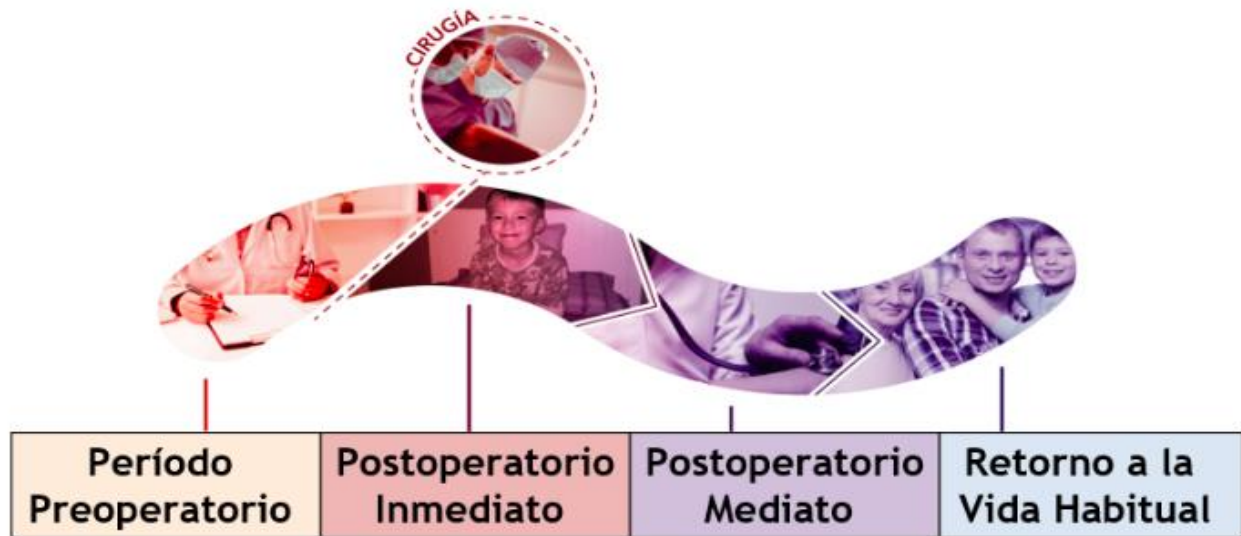
Numerosos estudios epidemiológicos sugieren que los niños son víctima de un manejo deficitario del dolor. Sus resultados demuestran que los niños pequeños y lactantes sufren dolor postoperatorio moderado a severo con más frecuencia que los niños mayores y adultos.

El manejo inadecuado de la analgesia en la población pediátrica puede deberse a múltiples factores:

- Conceptos equivocados del equipo de salud en referencia a la percepción del dolor en neonatos y lactantes.
- Dificultad de los más pequeños de expresar, localizar y cuantificar su dolor.
- Desconocimiento de la cinética y dinámica de los fármacos en este grupo etario.
- Escasa evidencia científica de calidad en la población pediátrica por dilemas éticos.
- Más temor por parte del equipo de salud, a los potenciales efectos adversos de los analgésicos, que a las complicaciones derivadas del mal manejo del dolor.

*El dolor en la niñez produce efectos adversos en lo inmediato, como consecuencia de la respuesta neuroinmunoendócrina que despierta y es capaz de dar paso al Dolor Crónico Postoperatorio, igual que en el adulto... **Pero se suma algo más preocupante, el dolor afecta el desarrollo neurológico del niño.***

En la población pediátrica la Estrategia Analgésica Perioperatoria debe ser también MULTIMODAL, SEGURA, ININTERRUMPIDA Y SECUENCIAL, que comience en el preoperatorio y continúe hasta el retorno a la vida habitual del paciente.



Para que la analgesia perioperatoria en el paciente pediátrico sea segura debemos conocer:

1- Características fisiológicas y farmacológicas del niño:

• **Desarrollo del Sistema Somatosensorial - Nocicepción:**

- 12°-16° semanas intrauterinas: se detecta Sustancia P y Opioides endógenos en la Médula Espinal.
- 20° semana: Los Nociceptores periféricos son funcionantes.
- 28° semana: Las vías anatómicas, neurofisiológicas y hormonales necesarias para la percepción del dolor estarían desarrolladas.
- 30° semana: Se inicia la mielinización de los Haces Espino -Talámicos.
- Recién Nacido: el Sistema Inhibitorio Descendente es inmaduro, los circuitos aún no han terminado de desarrollarse.

Los Recién Nacidos de Término y Pretérmino son más sensibles al dolor comparados con niños mayores y adultos.

• **Función renal:**

En los lactantes es inmadura.

La filtración glomerular se completa entre los 6 a 12 meses de edad; mientras que la función tubular se normaliza recién hacia los 2 años.

• **Función hepática:**

Es relativamente inmadura en el Recién Nacido, ya que los sistemas enzimáticos implicados están presentes, pero aún no están inducidos.

El desarrollo de las enzimas sufre una importante variación interindividual, siendo más lento en prematuros.

En general, **las reacciones de fase II, conjugación, son más deficitarias que las de fase I**, oxidación, hidroxilación, etc. Por lo tanto, el metabolismo de la Morfina y de todos aquellos fármacos que se metabolizan principalmente por conjugación será más lento en los lactantes pequeños.

La capacidad para metabolizar fármacos aumenta con rapidez; en un principio, debido al rápido aumento del Flujo Sanguíneo Hepático.

En niños en **edad escolar y adolescentes** el metabolismo hepático alcanza su máxima función, para luego decrecer nuevamente durante la vida adulta. Por lo cual se la considera una etapa **"hipermetabólica o de mayor requerimiento"**, donde la vida media de eliminación de muchos fármacos es más corta, lo que determinaría la necesidad de dosis mayores por kilo de peso para obtener el mismo efecto.

El contenido de Agua Corporal Total es mayor en Prematuros que en Recién Nacidos de Término, y en éstos es mayor que en los niños de 2 años de edad. Así, el **Volumen de distribución (Vd) es más grande para fármacos hidrosolubles. Esto determinará mayor duración de acción** de estos fármacos, como así también **la necesidad de dosis de carga más elevadas en términos de mg/kg.**

Por otra parte, **los fármacos liposolubles que cesan su acción por redistribución a la grasa, ven prolongada su duración de acción en Recién Nacidos y lactantes pequeños** porque estos tejidos están reducidos en estos pacientes.

Las **concentraciones plasmáticas de albúmina y alfa 1 glicoproteína ácida** están **disminuídas**, lo que resulta en una mayor cantidad de droga libre de fármacos que **presentan alta unión a ellas**, como el Fentanilo. Lo que aumenta su potencial de toxicidad.

La **barrera hematoencefálica** es más permeable y hay mayor concentración de progesterona materna circulante en el Recién Nacido, lo que determina mayor sensibilidad a Opioides.

Los Lactantes Prematuros, menores de 60 Semanas Post-concepcionales, representan un grupo de riesgo para desarrollar Apnea Postoperatoria. El hecho de que sean portadores de Anemia, es decir, Hb menor a 10 g/dl, aumenta considerablemente este riesgo.

En estos pacientes las técnicas anestésico-analgésicas loco-regionales suelen disminuir la incidencia de apnea, aunque no eliminan por completo este riesgo.

La edad gestacional al nacer y la edad post-concepcional al momento de la cirugía son factores de riesgo independientes para desarrollar apnea postoperatoria.

Glosario:

Recién Nacido o Neonato: 0 a 30 días de vida.

Lactante: 1 a 12 meses.

Niño en etapa preescolar: 1 a 4 años.

Niño en etapa escolar: 4 a 12 años.

Adolescente: 12 a 18 años.

Edad cronológica: semanas o meses cumplidos desde el nacimiento.

Edad gestacional al nacer: semanas de vida intrauterina, desde la concepción hasta el nacimiento.

Edad post-concepcional: semanas de vida cumplidos desde la concepción, es decir, la suma de las semanas de vida intrauterina + las semanas de vida desde el nacimiento.

"Proporcionar una anestesia segura en niños depende de comprender las diferencias fisiológicas, farmacológicas y psicológicas que existen entre el niño y el adulto."

Miller - 8º Ed.

2- Elección de las drogas y dosificación según:

- Edad post-concepcional.
- Antecedente de prematurez.
- Desarrollo ponderal y neurológico.

- Estado físico.
- Comorbilidades.
- Tratamientos concomitantes.
- Historia de dolor previo: cirugías y/o anestесias previas.
- Impacto nociceptivo previsto: bajo, mediano o alto.
- Características de la institución.

3- Elección de la estrategia analгésica:

En la población pediátrica, cobran gran valor los métodos **No Farmacológicos**, que deben estar presentes **"Siempre, salvo contraindicación o situación extrema que lo impida"**:

- **Presencia de los padres.** El contacto físico y la contención del ser querido no encuentra absolutamente ningún sustituto terapéutico en la raza humana. Y son verdaderamente pocas las circunstancias reales que lo impiden o contraindican, *salvo la comodidad del médico o enfermera a cargo.*
- **Bioretroalimentación.**
- **Terapias cognitivo-conductuales.**
- **Refuerzo positivo.** Reconfortar y premiar al niño por ser valiente durante un procedimiento, o mientras se recupera.
- **Compensación.** Con juguetes, juegos o calcomanías, pequeñas cosas coloridas.
- **Ejercicios de relajación.** Enseñar al niño a inhalar profundamente y luego expirar lentamente, por ejemplo.
- **Distracción.** Enfocar su atención en algo que no sea el dolor.
- **Imaginación guiada.**
- **Musicoterapia,** entre otros.

... Se asociarán, al igual que en el adulto, con métodos **Farmacológicos** dentro de un plan de Analgesia Perioperatoria Multimodal Segura:

- Sistémica.
- O bien, Basada en Bloqueos.

“Ofrecer Analgesia Multimodal o el uso de una variedad de medicación analgésica y técnicas combinadas con intervenciones no farmacológicas, para el manejo del dolor postoperatorio en niños y adultos.”

(Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad)

APS/ASRA/ASA 2016

Analgesia Perioperatoria Multimodal Segura SISTÉMICA:

AINEs y Analgésicos No Opioides (ANOPs: Dipirona y Paracetamol)

- **Asociar AINEs y Paracetamol.**
- **Realizar dosis de carga (Dc) intraoperatoria tan pronto se obtenga un acceso endovenoso.**
- **El Paracetamol puede administrarse VO 3 h antes de la cirugía.**
- **Luego continuar con la dosis de mantenimiento (Dm) en infusión continua o reglado por horario.**
- **Tan pronto sea posible retomar la vía oral.**

- La asociación de **AINEs y Paracetamol** es más efectiva que las dosis administradas individualmente.
- El Paracetamol tiene menor metabolismo en neonatos, sobre todo en prematuros, por lo cual deberá aumentarse el intervalo entre dosis administrándolo cada 8 - 12 horas. Su uso en este grupo etario es controvertido.
- Los AINEs tienen mayor volumen de distribución en el Recién Nacido comparado con niños y adultos. **Se recomienda no usar AINEs en neonatos.**
- Se recomienda **no utilizar Paracetamol en niños de 6 años o menores**, que se encuentren **bajo tratamiento con Ácido Valproico** por el riesgo elevado de toxicidad hepática.
- Al indicar AINEs y ANOPs utilizar la “Regla del 100 - 75 - 50%”, que es según la edad e impacto nociceptivo.

El concepto “según la edad” es estimativo: en un bebé de 2 meses se puede comenzar con dosis correspondientes a las del Recién Nacido e ir aumentando la dosis lentamente.

En un paciente de 8 meses se puede comenzar con dosis como si fuera de 6 meses, o aumentar a una dosis intermedia entre los 6 meses y 1 año.

Pero si es un bebé vigoroso, sano, de término, de buen peso y que estará bien controlado se puede ir aumentando hasta la dosis de 1 año.

Con respecto al impacto nociceptivo, en una cirugía de bajo impacto, la dosis de mantenimiento reglada recomendada de Ibuprofeno será la menor posible (5 mg/kg/6h); pero si es una cirugía más agresiva se puede indicar la dosis del Ibuprofeno reglado en su rango mayor de dosis (10 mg/kg/6h).

	Mayores a 1 año 100%	4-6 meses 75%	Recién nacido 50%
Paracetamol	Dc: 20 mg/kg Dm: 100 mg/kg/d	Dc: 15 mg/kg Dm: 75 mg/kg/d *	Dc: 10 mg/kg Dm: 50 mg/kg/d *
Ibuprofeno**	Dc: 20 mg/kg Dm: 10 mg/kg/6h	Dc: 15 mg/kg Dm: 7,5 mg/kg/6h	Dc: 10 mg/kg Dm: 5 mg/kg/6 h
Diclofenac***	Dc: 1 mg/kg Dm: 2 mg/kg/d	Dc: 0,75 mg/kg Dm: 1,5 mg/kg/d	No
Dipirona	Dc: 20 mg/kg Dm: 10 mg/kg/6 h	Dc: 15 mg/kg Dm: 7,5 mg/kg/6 h	Dc: 10 mg/kg Dm: 5 mg/kg/6 h
Ketorolac**** EV < 48 h VO < 5 días	Dc: 0,5 mg/kg Dm: 0,5 mg/kg/6 h	Dc: 0,5 mg/kg Dm: 0,5 mg/kg/6-8 h	Dc: 0,5 mg/kg Dm: 0,5 mg/kg/6-8 h

*Son dosis estimativas considerando que se incluye administración por vía oral y se deben usar dosis redondeadas y fáciles tanto para la enfermera como para la madre.

**No usar Ibuprofeno en Recién Nacidos.

***No usar Diclofenac en menores de 6 meses.

*****En Argentina el uso de Ketorolac está contraindicado en menores de 16 años por falta de estudios que investiguen su utilización en este grupo etario. Disposición ANMAT 1326/17 y 3715/17*

Opioides:

- Los Opioides se deben administrar con Dc intraoperatoria.
- Seguimiento de Dm regladas por horario o en infusión endovenosa continua.
- En pacientes en quienes la edad y la función cognitiva lo permitan, está recomendada la analgesia controlada por el paciente (PCA) sin infusión basal de rutina.
- Las dosis de rescate analgésicos deben realizarse siempre con un Opiode Agonista Puro.

- El uso de Codeína es controvertido debido a su metabolismo a Morfina a través del citocromo CYP2D6, cuya actividad puede presentar variaciones genéticas, siendo difícil determinar de antemano si el paciente se comportará como metabolizador rápido o lento. Motivo por el cual la FDA desalienta su uso en pacientes pediátricos.
- La Morfina es el Opiode más utilizado en la analgesia postoperatoria. Debe recordarse que debido a la inmadurez de las reacciones de fase II, la vida media de la misma puede estar prolongada en el Recién Nacido, y acumularse con las infusiones endovenosas continuas, pudiendo aparecer efectos adversos como depresión respiratoria. Es aconsejable entonces, **titular las dosis que se administrarán, según la edad, las comorbilidades y el impacto nociceptivo previsto dependiendo del procedimiento quirúrgico que va a llevarse a cabo.**

Titular la MORFINA utilizando la "regla del 100% - 50% - 25%" (regla que puede utilizarse con todos los Opioides) según:

EDAD - IMPACTO NOCICEPTIVO - COMORBILIDAD

MORFINA	100%	50%	25%
EDAD	Mayor a 1 año	6 meses a 1 año	1 a 6 meses
Dc*	0,1 mg/kg	0,05 mg/kg	0,025 mg/kg
Dm** infusión reglado	0,04 mg/kg/h 0,1 mg/kg c/ 4 h	0,02 mg/kg/h 0,05 mg/kg c/ 4h	0,01 mg/kg/h 0,025 mg/kg c/ 4 - 6h

*: Dc: Elegir la primera dosis de Morfina utilizando la tabla como guía, en el paciente sano y para cirugías de mediano a alto impacto nociceptivo. En pacientes que presenten comorbilidades, especialmente compromiso neurológico, respiratorio, anemia o mal estado general, se deberá comenzar a modo de prueba "ensayo – error" con la dosis inmediata más baja (regla del 100-50-25%). Lo mismo que en los casos de niños sanos expuestos a procedimientos de bajo impacto nociceptivo.

** : La Dm reglada por horario o en infusión continua se podrá modificar según dosis de rescate que requiera el paciente, sumándolas a la dosis de mantenimiento.

La Dosis de Rescate dependerá si el plan de analgesia tiene Opiode basal (en infusión continua o reglado por horario) o no:

- En planes sin Opioides basales: el rescate se iniciará con dosis similares a la Dc (ver tabla).
- En planes con Opioides basales, el rescate se iniciará con el 10 - 25% de la Dc.

En ambos casos se titulará cada 15-20 minutos hasta hallar la dosis analgésica efectiva: alivio del dolor, EVN menor a 4/10 o equivalente.

Un manejo similar se recomienda a la hora de titular las Dc y Dm de otros opioides.

FENTANILO	100%	50%	25%
EDAD	Mayor a 1 año	6 meses a 1 año	Neonatos
Dc	2 mcg/kg	1 mcg/kg	0,5 mcg/kg
Dm*	1mcg/kg/h	0,5 mcg/kg/h	0,25 mcg/kg/h

*Siempre en AMR en UTI.

TRAMADOL **	100%
EDAD	Mayores a 1 año. Sanos.
Dc	1 mg/kg
Dm	4 mg/kg/día

**Sin embargo, se debe hacer mención de la disposición de la ANMAT, que no recomienda el uso del Tramadol en menores de 12 años.

La dosis única para ser administrada en niños entre 1 y 11 años es de 1 - 2 mg/kg; las cápsulas y supositorios no son formas farmacéuticas aptas para ser administradas en este

grupo debido a la alta concentración de estas formulaciones. Disposición ANMAT 0400/16 y 4855/15

La FDA contraindica su uso (como también el de Codeína) en pacientes menores de 18 años, para tratar el **dolor post-amigdalectomía y post-adenoidectomía**; y advierte acerca de su uso en niños entre 12 y 18 años que presenten **obesidad, apnea obstructiva del sueño o enfermedades pulmonares graves**, en quienes se ve incrementado el riesgo de complicaciones respiratorias.

Infiltración subcutánea de la herida con Anestésicos Locales (AL).

- **Debería realizarse previo a la incisión y/o al cierre de la herida quirúrgica**
- **Utilizar soluciones más diluídas: Bupivacaína 0,25% o 0,125%, con o sin epinefrina 1/400.000 según el área a infiltrar.**
- **Respetar dosis máximas, sumando todo el AL administrado por las diferentes vías.**

Fármacos Antihiperalgésicos

Éstos pueden administrarse en infusión endovenosa continua durante el transcurso de la cirugía, un sólo antihiperalgésico o combinaciones de ellos, y continuar con uno sólo durante las primeras 24 horas del postoperatorio, que el paciente cursará en cuidados intensivos o intermedios, bajo monitoreo estricto.

Dentro de los Gabapentinoides, el **Gabapentin**, es un Antihiperalgésico fuertemente recomendado en cirugías de alto impacto nociceptivo, aunque aún no existe consenso sobre cuál sería el esquema óptimo, siendo su uso limitado sólo a la vía oral. ***Siempre que se lo incluya en el plan analgésico, se deberá aumentar la vigilancia del paciente, ya que eleva el riesgo de depresión respiratoria.***

Tomando como referencia su forma de administración en el tratamiento del dolor neuropático, se sugiere comenzar a escalar la dosis del Gabapentin 3 a 7 días antes de la cirugía, utilizando una dosis inicial de 5 mg/kg al acostarse, el segundo día 5 mg/kg cada 12 horas, y a partir del tercer día en adelante 5 mg/kg cada 8 horas. Titular su efecto en el

postoperatorio subiendo las dosis según necesidad. Dosis habitual: 8 - 35 mg/kg/día divididos en tres dosis.

El **Gabapentin** se utiliza en niños mayores de 6 años.

La **Pregabalina** no está autorizada para su uso en pediatría.

Corticoides

Generalmente se administra una dosis única previo a la inducción anestésica. Como antiemético, para control de la reactividad bronquial, analgésico y modulador de la respuesta de estrés.

La dosis recomendada es:

Dexametasona: 0,2 - 0,3 mg/kg.

Hidrocortisona: 3 - 5 mg/kg.

Todavía existe reticencia por un sector de la comunidad médica respecto del uso rutinario de corticoides perioperatorios.

Algunos ejemplos de Analgesia Multimodal Sistémica Segura en niños:

AINEs/COX-ibs +/- Paracetamol: EV en Infusión Continua o EV/VO por horario			
+	OPIOIDE		
	REGLADO	Dc EV	Dm EV
	Tramadol:	0,5 – 1 mg/kg	2 – 4 mg/kg/24 h
	Morfina:	0,025 – 0,1 mg/kg	0,01 – 0,04 mg/kg/h
	Fentanilo:	0,5 – 2 mcg/kg	0,25 - 1mcg/kg/h
+	RESCATE OPIOIDE		
	Tramadol:	0,2 a 0,4 mg/kg/dosis	
	Morfina:	0,01 – 0,04 mg/kg/dosis	
	Fentanilo:	0,1 – 0,4 mcg/kg/dosis	
+	Infiltración con AL pre-incisional y/o post cierre de la herida		

El **neonato** representa un gran desafío y un capítulo aparte, como así también el lactante menor a 6 meses. En esta población, el manejo anestésico y analgésico cuenta con poco consenso y mucha controversia, especialmente a causa de la escasa evidencia científica

derivada del pequeño número de ensayos clínicos controlados llevados a cabo en este grupo de pacientes. En líneas generales se recomienda:

1. Evitar el uso de AINEs.
2. Paracetamol: disminuir dosis y aumentar intervalo inter - dosis.
3. Opioides: en cirugías de moderado y alto impacto nociceptivo utilizar FENTANILO en infusión continua endovenosa y cursar el postoperatorio con control de la vía aérea y Asistencia Mecánica Respiratoria*. En cirugías de bajo impacto, la controversia es máxima.

(Del "Curso de Farmacología Clínica del Dolor". Dr. Miguel Miceli. 2015).

"Recuerde el uso de Asociaciones Seguras"

Analgesia Perioperatoria Multimodal Segura BASADA EN BLOQUEOS

Para que la utilización de los bloqueos dentro de la estrategia multimodal sea segura y obtener de éstos sus máximos beneficios, se debe conocer...

Características del lactante y el niño pequeño:

- El Vd de los AL es menor ya que los niveles de alfa-1 glicoproteína ácida recién se normalizan a los 6 meses de vida.
- En el lactante hay menor concentración de colinesterasa plasmática para metabolizar AL tipo éster. Por otro lado, la actividad microsomal hepática es menor, lo cual compromete el metabolismo de AL tipo amida. La consecuencia de este menor metabolismo es una mayor fracción de droga libre con el consiguiente riesgo de toxicidad.
- La mielinización es incompleta, el tamaño de las fibras nerviosas y la distancia internodal es menor, por lo que son necesarias dosis menores de AL para el bloqueo nervioso.
- En menores de un año el cono medular finaliza a la altura del espacio intervertebral L3-4 y en mayores de 1 año entre L1-L 2.
- Estructura cartilaginosa de huesos y vértebras, que presentan menor resistencia a la punción con agujas de gran bisel. Riesgo de dañar núcleos de osificación. Es importante utilizar agujas diseñadas para tal fin y hacerlo con maniobras suaves.
- Falta de fusión de vértebras sacras, que permite utilizar abordajes peridurales sacros durante toda la infancia.

- Desarrollo de curvaturas: lordosis cervical a los 3 a 6 meses y lumbar a los 8 a 9 meses; antes de esta edad puede usarse la misma orientación de la aguja peridural a cualquier altura.
- Mayor fluidez de la grasa epidural, que permite mayor difusión de los AL hasta los 6 o 7 años, lo que permite bloquear dermatomas altos con el abordaje caudal.
- Alto Gasto Cardíaco, que determina una mayor absorción sistémica del AL con una menor duración del bloqueo y mayor riesgo de toxicidad.
- Inmadurez simpática. Menor repercusión autonómica de los bloqueos neuroaxiales. No hay necesidad de precargar con fluidos antes de realizar el bloqueo.
- Falta de adquisición del esquema corporal, incapacidad de localizar áreas concretas del cuerpo, incapacidad de controlar la ansiedad y colaborar.
- A diferencia de los adultos, en la intoxicación por AL, las complicaciones cardiovasculares no van precedidas de signos neurológicos. La toxicidad neurológica y cardiovascular aparecen en forma simultánea.

La estrategia:

En los niños la Anestesia Regional **debe estar asociada siempre a Sedación o Anestesia General**. Aunque existe controversia acerca de la profundidad de la sedación y/o indicación de Anestesia General, no hay dudas de que lo más importante es que se **ASEGURE UNA VENTILACIÓN ADECUADA**, a través de:

- Dispositivo Supraglótico
- Intubación Endotraqueal

En cualquier caso, se recomienda fuertemente, **no utilizar relajantes neuromusculares** antes de haber realizado el bloqueo, con el fin de permitir el uso del neuroestimulador, para objetivar la respuesta neuromotora.

Los bloqueos podrán realizarse con una dosis única de Solución de AL o en infusión continua en el contexto de un plan de analgesia multimodal segura.

En el caso de los bloqueos simples, tanto neuroaxiales como periféricos, siempre deben indicarse Opioides reglados para ser administrados a partir del momento en que comienza a decaer el efecto analgésico del bloqueo; mientras que, en los bloqueos continuos,

peridural o periférico, los Opioides pueden ser indicados sólo como rescate, una vez retirado el catéter.

Bloqueo raquídeo con Morfina:

Algunos autores recomiendan el bloqueo raquídeo para manejo del dolor en el Recién Nacido de alto riesgo, ya que se utilizan menos dosis de AL que en un bloqueo caudal.

El fármaco más utilizado es la Morfina en dosis de 3-5 mcg/kg, asociada preferentemente a Bupivacaína hiperbárica al 0,25 o 0,5%.

	Bupivacaína 0,5% hiperbara	Bupivacaína 0,5% hiperbara
PESO	DOSIS mg/kg	DOSIS ml/kg
Menor a 5 kg	0,5 - 0,8	0,1 - 0,15
5 - 15 kg	0,4	0,08
Mayor a 15 kg	0,3	0,06

En neonatos se necesitan mayores dosis por kilo de peso para bloquear dermatomas torácicos, y la regresión del bloqueo es más rápido a pesar de las dosis más altas como consecuencia de la alta tasa de velocidad de recambio de líquido cefalorraquídeo.

Bloqueo peridural:

El Bloqueo Peridural puede realizarse tanto a nivel torácico como lumbar o caudal según el área quirúrgica comprometida.

Bloqueo Caudal: Es el tipo de anestesia peridural más utilizado en pediatría. Es una técnica relativamente sencilla, fácil de realizar, con baja incidencia de complicaciones y una tasa de éxito que disminuye con la edad del niño, siendo menos fiable en mayores de 7 años. El nivel de analgesia que ofrece el Bloqueo Caudal depende del volumen de la solución analgésica administrada.

Solución recomendada: Bupivacaína isobárica 0,125 - 0,25%.

Cálculo de dosis: según la fórmula de Armitage

- 0,5 ml/kg para nivel lumbosacro;
- 1 ml/kg para nivel toracolumbar,
- 1,25 ml/kg para nivel torácico.

SOLUCIONES PARA ADMINISTRACIÓN PERIDURAL
AL
Lidocaína 1% (Intraoperatorio) Bupivacaína 0,0625 a 0,25% Ropivacaína 0,2 %
AL + Opioides
Morfina 10 - 50 mcg/kg, dosis única Fentanilo infusión continua 0,5 - 1 mcg/kg/hora
AL + Clonidina
AL + Opioides + Clonidina

Consideraciones especiales sobre el uso de Opioides Peridurales en Pediatría:

- Los lactantes presentan una mayor sensibilidad a los Opioides de causa farmacodinámica y cinética, como la inmadurez de la barrera hematoencefálica.
- Es importante respetar las dosis máximas recomendadas: 30-50 mcg/Kg de Morfina y una tasa de infusión de 0,5-1 mcg/kg/hora de Fentanilo.
- Reducir dosis y concentración en menores de 6 meses.
- Monitoreo cardiorrespiratorio continuo en menores de 6 meses.
- No asociar Opioides sistémicos ni otros depresores del Sistema Nervioso Central mientras permanezca la infusión de Fentanilo; ni durante las 24 horas posteriores a la administración peridural de Morfina.
- Monitoreo próximo del sensorio, estado neurológico y función respiratoria durante las 24 horas posteriores a la última dosis de Opiode hidrofílico.
- Siempre asociar Paracetamol +/- AINEs sistémicos. Salvo contraindicación.

El Bloqueo Peridural se asocia a menor compromiso hemodinámico en niños que en adultos, cursando con menor hipotensión debido a la inmadurez del Sistema Nervioso Simpático.

Bloqueos Periféricos:

Los bloqueos más comúnmente realizados en el contexto del manejo del dolor postoperatorio son el Bloqueo Ilioinguinal e Iliohipogástrico en la reparación de hernia inguinal; Bloqueo del Nervio Femoral en osteosíntesis de fracturas de fémur y otras cirugías que comprometan el territorio de la cara anterior del muslo y rodilla; y Bloqueo del

Plexo Braquial, ya sea con abordaje axilar, infra o supraclavicular, o interescalénico para cirugía de miembro superior.

Se recomienda considerar las técnicas anestésicas regionales periféricas específicas del sitio quirúrgico en adultos y niños para procedimientos con evidencia que indica eficacia

(Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad)

APS/ASRA/ASA 2016

SOLUCIONES ANESTÉSICAS MÁS UTILIZADAS EN BLOQUEOS PERIFÉRICO

- Lidocaína 1% - 1,5%
- Bupivacaína 0,125% - 0,25%
- Ropivacaína 0,2% - 0,5%, en mayores de 6 años.

Consideraciones especiales de los Bloqueos Periféricos.

- Utilizar soluciones más diluidas que en adultos, especialmente en lactantes.
- Respetar volúmenes recomendados de solución de AL según edad y peso.

La **COMUNICACIÓN** es fundamental, hay que dejar por escrito y explicadas verbalmente las pautas de alarma para enfermería; dar tranquilidad al médico pediatra; dejar también un número de contacto de emergencia del servicio de anestesia.

“El anestesiólogo es responsable del transporte del paciente a un área de recuperación postanestésica adecuada y de la transferencia detallada de la atención a un trabajador de la salud debidamente capacitado” (Recomendación fuerte).

Estándares internacionales para una práctica segura de anestesia.

OMS / WFSA - 2018

La comunicación debe ser clara, anticipada y fluida con los padres y el niño respecto a la técnica y el bloqueo motor residual que persistirá durante el postoperatorio inmediato. La contención debe ser interdisciplinaria y comprometer a todo el equipo de salud.

Alto! Paciente Pediátrico

- ✓ La edad gestacional al nacer y la edad postconcepcional al momento de la cirugía son factores de riesgo independientes para el desarrollo de apnea Postoperatoria.
- ✓ Es fundamental la presencia de los padres.
- ✓ En Neonatos el uso de Paracetamol es controvertido, y no se recomiendan los AINEs.
- ✓ Siempre titular la dosis de Opioides.
- ✓ Monitoreo cardiorrespiratorio continuo en menores de 6 meses.
- ✓ Monitoreo próximo del sensorio, estado neurológico y función respiratoria durante todo el tiempo que se administren Opioides reglados neuroaxiales o parenterales.
- ✓ El Gabapentin se utiliza en mayores de 6 años. La Pregabalina no está aprobada para ser utilizada en pediatría.
- ✓ La anestesia regional debe estar asociada siempre a sedación o anestesia general, asegurando una adecuada ventilación.
- ✓ Es imprescindible la comunicación clara y fluida con los padres y el niño respecto a la técnica analgésica.
- ✓ El manejo del dolor debe ser interdisciplinario.

CAPÍTULO 13

ANALGESIA MULTIMODAL SEGURA EN LA PACIENTE OBSTÉTRICA

Revisado por Dra. Carolina Haylock Loor

Los procedimientos quirúrgicos en la paciente obstétrica pueden estar relacionados con el embarazo, como es el caso del cerclaje cervical, quistes de ovario y la cesárea; o no estar relacionados con el mismo, siendo las cirugías más frecuentes la apendicectomía, colecistectomía, el tratamiento quirúrgico de hernia discal y cirugías traumatológicas.

La cirugía obstétrica a la que nos enfrentamos con mayor frecuencia es, sin lugar a dudas, la cesárea.

Las cirugías de causa no obstétrica, pueden ocurrir en cualquier trimestre de la gestación y su incidencia varía entre el 0,3 y el 2%.

Es importante recordar que según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG)

"Nunca se debe negar la indicación quirúrgica a una embarazada en ningún momento del embarazo"

El dolor perioperatorio en la paciente obstétrica suele ser sub-tratado, principalmente por temor al riesgo de teratogenicidad. Lo que se desconoce es que, *en la mujer embarazada, el dolor puede tener efectos deletéreos sobre el binomio feto - materno.*

"Es importante garantizar la seguridad y el bienestar de ambos en todo el período perioperatorio"

En este capítulo se hará referencia al manejo del dolor postoperatorio durante el embarazo, la cesárea y la lactancia, no siendo objeto de estudio el manejo del dolor durante el trabajo de parto.

Para que la analgesia perioperatoria en la paciente obstétrica sea segura se debe conocer...

1- Modificaciones fisiológicas que ocurren durante el embarazo

- Hemodinámicas: existe aumento del volumen intravascular (30%), Frecuencia Cardíaca, Volumen Sistólico y Gasto Cardíaco, acompañado de una disminución de la Resistencia Vascular Sistémica. Estos cambios comienzan en la sexta semana de gestación, de modo que, en períodos tempranos del embarazo **la circulación se caracteriza por un estado de alto flujo y baja resistencia**. El aumento del volumen intravascular produce un aumento en el Volumen de distribución de drogas hidrosolubles; y el aumento del Flujo Sanguíneo Renal produce un aumento de la filtración glomerular con el consiguiente aumento del aclaramiento de drogas con excreción renal.
- Respiratorias: la Ventilación Minuto está aumentada por el aumento de la progesterona; la hiperventilación conduce a alcalosis respiratoria crónica. La Capacidad Residual Funcional disminuye y sumado al aumento del requerimiento de oxígeno, la paciente obstétrica tolera mal los períodos de apnea, más aún si es obesa.
- Coagulación: estado de hipercoagulabilidad aumentando la incidencia de trombosis venosa, no sólo en el embarazo sino también en el puerperio inmediato.
- Gastrointestinales: Existe disminución del tono del esfínter esofágico inferior durante el embarazo por efecto de la progesterona. El 70% de las mujeres embarazadas presentan reflujo gastroesofágico. El vaciamiento gástrico es el mismo que en la mujer no embarazada; sin embargo, durante el trabajo de parto se retrasa independientemente del tiempo de ayuno, retomando la normalidad a partir de las 8 horas postparto. (*Obstetric Anaesthetist' Association and Difficult Airway Society Guidelines for the Management of Difficult and Failed Tracheal Intubation in Obstetrics. Anaesthesia 2015,70,1286-1306*)

“En la mujer gestante el Riesgo de Broncoaspiración está aumentado”

- Metabolismo hepático: Existe inducción de ciertas enzimas como el CYP2D6, esto puede determinar niveles elevados de Morfina en plasma.
- Endócrinas: Existe aumento de la Hormona Corticotrofina (ACTH) y el Cortisol (libre y unido a proteínas). El aumento del Cortisol, produce a su vez, un aumento de la producción de glucosa hepática asociado a resistencia a la insulina.

2- Factores que comprometen la Seguridad Materna y Fetal.

Seguridad Materna:

- Manejo de la vía aérea
- Riesgo de broncoaspiración
- Oxigenación.

Seguridad Fetal:

- Teratogenicidad.
- Hipoxia fetal.
- Parto prematuro.
- Depresión neurológica fetal por fármacos.

"Es importante una adecuada selección de drogas para evitar un impacto negativo sobre el binomio madre-feto"

Teratogenicidad

Un teratógeno es aquel factor con capacidad para alterar el desarrollo intrauterino normal y el crecimiento del feto, sus estructuras anatómicas, función fisiológica o desarrollo postnatal. Ejemplos: exposición ambiental, patología materna, agentes infecciosos o condiciones genéticas, exposición a fármacos.

Los factores críticos para desarrollar teratogenicidad por fármacos son: edad gestacional, fármaco utilizado, dosis administrada y tiempo de exposición.

Respecto a la edad gestacional:

- Del 1º al 15º día de gestación ocurre el fenómeno de "todo o nada", el feto muere o la gestación continúa sin alteraciones.
- Del día 15º al 56º de la gestación se lleva a cabo la organogénesis, de manera tal que un teratógeno puede ocasionar alteraciones estructurales.
- Después del día 56º, el teratógeno puede producir anomalías funcionales.

El riesgo de teratogénesis es mayor en el primer trimestre.

En el tercer trimestre existe riesgo de parto prematuro.

En el segundo trimestre, ambos riesgos son menores.

Siempre que sea posible, deberíamos programar para el segundo trimestre las cirugías que no pueden esperar al posparto.

Respecto a los Fármacos:

La FDA ha elaborado una clasificación en diferentes categorías según el riesgo de producir daño en el feto.

CATEGORÍA	SEGURIDAD	DROGAS
A	Estudios controlados en mujeres embarazadas no han mostrado riesgo para el feto en el 1er trimestre y no hay evidencia de riesgo en trimestres posteriores.	
B	Estudios animales no han mostrado efectos adversos sobre el feto. No hay estudios clínicos en mujeres embarazadas. Se acepta su uso durante el embarazo.	<ul style="list-style-type: none"> • Oxiconona • Paracetamol • Ibuprofeno??
C	Estudios animales han mostrado efectos adversos en el feto. No hay estudios clínicos en mujeres embarazadas. Evaluar riesgo / beneficio.	<ul style="list-style-type: none"> • Diclofenac • Celecoxib • Morfina • Fentanilo • Codeína • Oxcarbacepina
D	Existen indicios de riesgo fetal. Usarse sólo en casos de extrema necesidad en ausencia de otra alternativa.	<ul style="list-style-type: none"> • Carbamacepina
X	Contraindicados en el embarazo. Estudios en animales demuestran anomalías fetales	<ul style="list-style-type: none"> • Talidomida • Ácido valpróico • Cumarina • Antagonistas de folatos

Hay que recordar que:

- La mayoría de los fármacos y las terapias que se utilizan no han sido probados con estudios clínicos controlados en mujeres embarazadas.

- **Se debe utilizar la menor cantidad de fármacos, a la menor dosis y por el menor tiempo posible; y potenciar el uso de terapias no farmacológicas.**
- La mayoría de los fármacos atraviesan la barrera uteroplacentaria.
- En la placenta también ocurre metabolización de fármacos.

Elección de las drogas:

- **Paracetamol:** es seguro su uso en cualquier trimestre del embarazo.
- **AINEs:** se debería evitar utilizarlos durante el primer trimestre del embarazo por aumento del riesgo de aborto; y durante el segundo y tercer trimestre porque pueden producir oligoamnios, y cierre prematuro del ductus arterioso.
- **Opioides:** es conveniente usar Opioides de acción corta, a la menor dosis posible y por breves períodos de tiempo. El uso prolongado puede producir bajo peso al nacer y síndrome de abstinencia en el neonato. Se debe evitar la Meperidina porque su metabolito, la Normeperidina, tiene vida media prolongada, se acumula luego de dosis repetidas, y es neurotóxico.
- **Anestésicos Locales (AL):** normalmente se unen a proteínas plasmáticas, que están disminuidas en el embarazo, aumentando el riesgo de toxicidad por aumento de absorción o aumento de la concentración plasmática.
- **Gabapentinoideos:** el uso de Gabapentin se ha asociado a malformaciones menores y la Pregabalina no cuenta con estudios clínicos controlados en mujeres embarazadas que avalen su uso seguro.
- **Ketamina:** presenta una categoría de riesgo B. **Sin embargo, el Comité Australiano de evaluación farmacológica clasifica a la Ketamina como categoría A.** Siendo categoría A, los fármacos que han sido tomados por un gran número de embarazadas y mujeres en edad fértil, sin que haya podido observarse aumento en la frecuencia de malformaciones, ni cualquier otro efecto probado, directo o indirecto, nocivo para el feto. Recordar que dosis de Ketamina mayores a 2 mg/kg pueden causar hipertono uterino.
- **Alfa 2 agonistas:** la Clonidina se considera Categoría C.

Hipoxia Fetal

En el desarrollo de la Hipoxia Fetal, existen dos factores críticos: la Presión Parcial de Oxígeno materno y la Presión de Perfusión Útero - placentaria. La presión de perfusión uterina es directamente proporcional a la presión arterial media de la madre.

Es fundamental mantener una buena oxigenación y estabilidad hemodinámica maternas.

CAUSAS DE HIPOXIA FETAL	DESENCADENANTES
Hipotensión Arterial Materna	Bloqueo neuroaxial Anestesia general Drogas alfa 2 adrenérgicas Decúbito supino
Hipocapnia por hiperventilación	Dolor
Disminución de Saturación de Oxígeno	Opioides Sedación inadecuada
Aumento de la Resistencia Vascular Periférica y Disminución del Flujo Útero - Placentario	Dolor Drogas alfa 1 adrenérgicas Ketamina dosis mayor a 2 mg/kg

El ACOG recomienda el monitoreo individualizado de la frecuencia cardíaca fetal basado en la edad gestacional, tipo de cirugía y disponibilidad de personal sanitario idóneo para realizar una cesárea de urgencia.

- Si el feto se considera pre-viable, generalmente es suficiente monitorear la frecuencia cardíaca fetal con Doppler antes y después de la cirugía.
- Si el feto se considera viable, como mínimo, se debe realizar el **monitoreo electrónico simultáneo de la frecuencia cardíaca fetal y de las contracciones antes y después del procedimiento** para evaluar el bienestar fetal y la ausencia de contracciones. El monitoreo electrónico fetal intraoperatorio puede ser apropiado cuando el feto es viable, si es posible físicamente de ser llevado a cabo; y cuando esté presente el obstetra pudiendo intervenir durante el procedimiento quirúrgico por indicaciones fetales de ser necesario.

La frecuencia cardíaca fetal es útil para identificar alteraciones del flujo sanguíneo útero-placentario y la oxigenación fetal.

La frecuencia cardíaca fetal normal en el tercer trimestre es entre 120 a 160 latidos por minuto con una variabilidad de 3 a 7 latidos. **Menos de 100 latidos por minuto denotan hipoxia y/o asfixia fetal.**

Parto prematuro

Uno de los principales riesgos para el feto durante la cirugía materna es el parto prematuro, siendo la principal causa de muerte fetal asociada a la cirugía.

Factores críticos son: los procedimientos quirúrgicos ginecológicos o pélvicos, el tercer trimestre del embarazo y las drogas que aumentan el tono uterino como la Ketamina a dosis mayores a 2 mg/kg.

La decisión de realizar monitoreo de la frecuencia cardíaca fetal debe ser individualizada.

Tener en cuenta que el riesgo de parto prematuro está presente hasta una semana después de realizado el procedimiento quirúrgico.

Valorar riesgo/beneficio

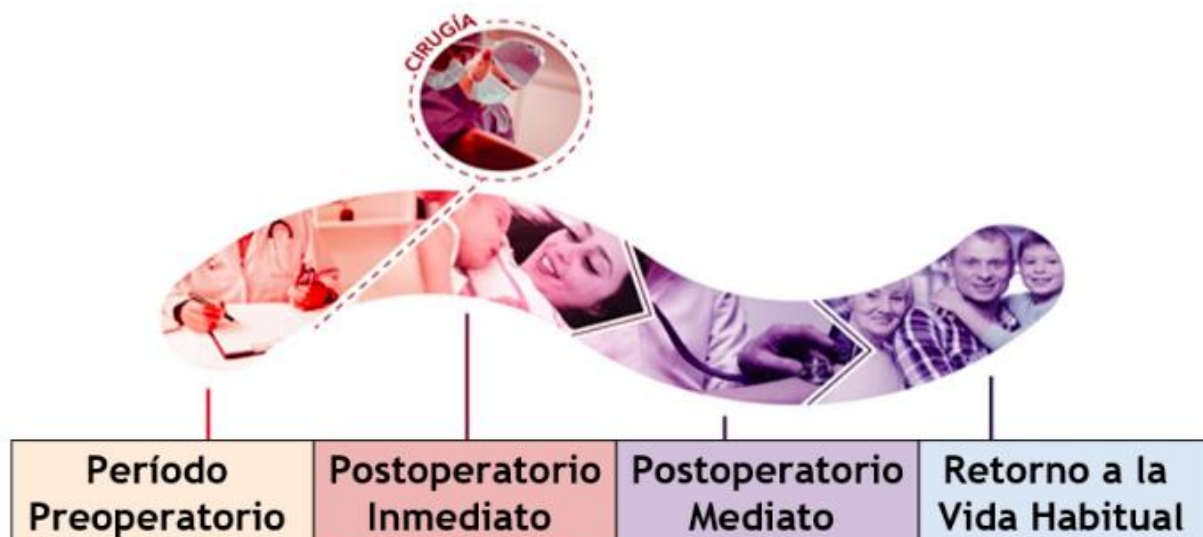
El dolor perioperatorio severo, si no es tratado, puede tener efectos adversos en la madre y el feto.

Por otro lado, un uso inadecuado de fármacos y técnicas puede desencadenar eventos críticos no deseados.

Entonces, ¿qué se debería hacer?...

3- ¿Qué plan analgésico debería utilizarse?

Siempre proveer una analgesia perioperatoria multimodal, segura, ininterrumpida y secuencial hasta el retorno al estado basal.



Los escenarios posibles son:

- La cirugía no obstétrica durante el embarazo.
- Cesárea y cirugías durante la lactancia.

“Siempre que sea posible, debe optarse por técnicas regionales.

Los bloqueos tienen la ventaja de minimizar la exposición del feto a las drogas”

Analgesia Multimodal Segura en cirugía durante el embarazo

Escenarios:

- ***Bloqueo Regional como Técnica Anestésica única***, de primera elección.
- Anestesia General Combinada con Bloqueo como parte de la Analgesia Multimodal, es una segunda opción.
- Como tercera elección, Anestesia General y Analgesia Sistémica.

En todas las opciones analgésicas elegidas, la transición a analgesia sistémica se hará con la combinación de Opioides y Paracetamol.

El uso de catéteres peridurales y periféricos para infusiones continuas en el manejo del dolor postoperatorio en la paciente obstétrica, sigue siendo controvertido.

Siempre que se pueda, asociar todas las técnicas no farmacológicas con que el equipo se encuentre familiarizado. Esto ayudará a disminuir dosis de los fármacos así como el tiempo de exposición.

Esquemas propuestos:

	CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO
Anestesia General con *Analgésia Sistémica	<ul style="list-style-type: none"> - Dc: Paracetamol EV +/- Ketamina EV (menos de 2 mg/kg) + Opioides EV + Corticoides EV - Dm: Paracetamol + Opioides EV/VO - Dosis de rescate: Opioides EV/VO

*Cada vez que se nombre **Analgésia Sistémica** se estará haciendo referencia a este plan.

	Cirugía Abdomino-Pelviana y de Miembro Inferior proximal	Transición
1º ELECCIÓN Bloqueo Neuroaxial Como Técnica Anestésico/Analgésica Única	<ul style="list-style-type: none"> - Bloqueo Raquídeo con AL + Morfina + Paracetamol EV/VO - Bloqueo Peridural dosis única AL + Morfina + Paracetamol EV/VO 	Paracetamol + Rescate Opioides
OPCIÓN	Anestesia General con Analgesia Sistémica.	Idem

	Cirugía de Abdomen Superior y Tórax	Transición
1º ELECCIÓN Bloqueo Regional como parte de la Anestesia Combinada	<ul style="list-style-type: none"> - Bloqueo Peridural Torácico dosis única con AL + Morfina + Paracetamol EV/VO - Bloqueo Raquídeo con AL + Morfina + Paracetamol EV/VO 	Paracetamol + Rescate Opioides

	Cirugía de Abdomen Superior y Tórax	Transición
	<ul style="list-style-type: none"> - Bloqueo Paravertebral dosis única con AL + Opiode + Paracetamol EV/VO (CIRUGÍA TORÁCICA UNILATERAL) - Bloqueo del Nervio Erector Espinal con AL + Paracetamol EV/VO (CIRUGÍA TORÁCICA UNILATERAL) 	
OPCIÓN	Anestesia General con Analgesia Sistémica.	Idem

	Cirugía de Miembro Superior e Inferior distal	Transición
1º ELECCIÓN Bloqueo como técnica anestésica única	<ul style="list-style-type: none"> - Bloqueo Periférico dosis única con AL + Paracetamol EV/VO - Bloqueo Raquídeo con AL + Morfina + Paracetamol EV/VO (CIRUGÍA MIEMBRO INFERIOR) - Bloqueo Peridural dosis única con AL + Morfina + Paracetamol EV/VO (CIRUGÍA MIEMBRO INFERIOR) 	Paracetamol + Rescate Opiode
OPCIÓN	Anestesia General con Analgesia Sistémica.	Idem

En resumen, teniendo en cuenta la línea del tiempo...

- En el preoperatorio inmediato, previo a la inducción anestésica, se debería realizar la dosis de carga de **Paracetamol**, que se mantendrá hasta el alta médica de la paciente. Siempre se lo inicia endovenoso, y tan pronto retome la vía oral deberá rotarse a esta vía, reglado por horario. Salvo contraindicación.
- Siempre que sea posible, realizar **Bloqueo Regional Simple**: peridural, plexual o de nervio periférico. Considerar la duración de su efecto determinada por la cinética de

la solución de AL en el sitio administrado; esto permitirá anticiparse e iniciar la indicación del **Opioide Sistémico**.

- Siempre indicar el **Opioide de Rescate sistémico**.
- **Antieméticos y protectores gástricos** deben acompañar todo plan analgésico, reglados por horario.
- Durante todo el período perioperatorio deben estar presentes la **evaluación, registro frecuente y sistemático del dolor, el seguimiento de los efectos adversos** de los fármacos que se indican y medidas no farmacológicas.

En caso de que el bloqueo no tuviera indicación, o bien no fuera posible realizarlo, se recurrirá a la Anestesia General y Analgesia Sistémica. La estrategia sistémica sigue los mismos principios generales: dosis de carga intra o preoperatoria, dosis de mantenimiento, en infusión continua o reglada por horario, y dosis de Rescate, con los siguientes recaudos:

- Evitar AINEs.
- Utilizar Paracetamol y Corticoides a dosis habituales.
- Utilizar Opioides a las dosis más bajas y por el menor tiempo posible.
- Antieméticos y Protectores gástricos.
- No utilizar Gabapentinoides.
- Valorar Riesgo/beneficio de los Antihiperalgésicos como Clonidina y/o Lidocaína endovenosos.
- Ketamina no utilizar en infusión continua.

Analgesia Multimodal Segura en Cesárea y cirugías durante la lactancia

	Analgesia en la Cesárea	Transición
1º ELECCIÓN Bloqueo regional como técnica anestésica única	- Bloqueo raquídeo con AL + Morfina - Bloqueo peridural continuo con AL + Opioide + AINEs +/- Paracetamol	Paracetamol + AINEs** + Rescate Opioide
OPCIÓN	- Anestesia General con **Analgesia Sistémica	

***Luego de producirse el parto, siempre se deben incluir los AINEs al plan de analgesia sistémica descripto; salvo contraindicación.*

El TAP BLOCK es una técnica de Bloqueo Regional de la pared abdominal anterior, en el que se utilizan volúmenes de AL suficientes para alcanzar una adecuada distribución del mismo, por ejemplo, Bupivacaína 0,25%, 10 a 20 ml bilateral.

Estaría indicado:

- Cuando no puede usarse Morfina intratecal por intolerancia a la misma, o se necesita reducir los efectos adversos relacionados con la misma.
- Cuando por dificultades técnicas no puede realizarse el Bloqueo Neuroaxial.

La Morfina intratecal, produce analgesia superior comparada con el TAP BLOCK como técnica única, ya que éste último sólo produce bloqueo somático y no visceral; además de brindar una analgesia de duración francamente menor.

"El bloqueo TAP BLOCK NO debe usarse asociado a analgesia peridural porque la dosis total de AL puede exceder las dosis máximas recomendadas".

	Analgesia durante la Lactancia	Transición
1º ELECCIÓN	- Bloqueo Regional como técnica anestésica única: Bloqueo Simple o Continuo + - AINEs +/-Paracetamol	Paracetamol + AINEs + Opioide reglado y/o rescate
OPCIÓN	- Bloqueo como parte de la anestesia combinada - Anestesia General con **Analgesia Sistémica	

El manejo inadecuado del dolor materno en el posparto o post cesárea afecta el bienestar de la madre y el hijo:

- Retrasa la deambulaci3n,
- La inmovilizaci3n por dolor o conducta antálgica dificulta y retrasa la interacci3n madre-hijo impidiendo alzarlo en brazos, cambiarlo, acunarlo, amamantar...
- Retrasa el tiempo de ingesta,

- Favorece la ventilación materna con patrón restrictivo y la consiguiente acumulación de secreciones,
- La liberación de catecolaminas inhibe la secreción de oxitocina disminuyendo la producción de leche materna.

Para aliviar el dolor durante la lactancia deberá evaluarse si el fármaco es seguro para la madre y el feto, las concentraciones del fármaco en la leche materna y los efectos neonatales por la ingesta a esas concentraciones.

- Los AINEs deberían evitarse en madres de neonatos con cardiopatía como ductus arterioso permeable. El Diclofenac no tiene evidencia suficiente para ser administrado durante la lactancia, mientras que **el Ketorolac sí es compatible con la lactancia según la Academia Americana de Pediatría.**
- Los Opioides se excretan por leche materna de modo que debe elegirse un Opiode de corta duración, y administrarlo a bajas dosis por períodos cortos de tiempo. En el neonato la exposición a Opioides ingeridos por leche materna es menor si la lactancia ocurre lejos de las concentraciones plasmáticas pico. **Es decir, se recomienda administrar el Opiode inmediatamente luego de dar de mamar.** Es importante recordar que en el neonato expuesto a Opioides puede ocurrir depresión respiratoria, abolición del reflejo de succión y alteraciones neuro-conductuales.

	Codeína	Morfina	Fentanilo	Tramadol*
¿Compatible con la lactancia?	Sí	Sí	Sí	Sí
Concentración en leche materna	Superiores a las concentraciones séricas maternas	No son superiores a las séricas maternas		0,1% de la dosis materna se secreta a la leche
¿Acumulación en neonato luego de administración prolongada?	Posible	Posible	No hay evidencia con infusión continua	Posible

**Durante la lactancia, aproximadamente un 0,1% de la dosis administrada a la madre se secreta en la leche. Tras la administración de una dosis única de Tramadol, normalmente*

no es necesario interrumpir la lactancia. Sin embargo, si es necesaria una administración repetida durante varios días, más de 2 o 3 días, debería interrumpirse la lactancia.

En toda cirugía programada durante la lactancia se recomienda dar de mamar inmediatamente antes de realizar el procedimiento quirúrgico. Y reiniciar la misma cuando la madre se sienta confortable para hacerlo, así sean unas pocas horas luego de la cirugía; no será necesario descartar la leche luego de los procedimientos habituales.

Siempre que tenga dudas, puede recurrir a la página web "**e - lactancia**" de la Liga Internacional de la Leche. (www.e-lactancia.org)

ALTO! PACIENTE OBSTÉTRICA

- ✓ ***Siempre que sea posible posponer la cirugía materna para el 2º trimestre del embarazo o el posparto.***
- ✓ ***Después de la semana 24 monitorear la frecuencia cardíaca fetal y contracciones uterinas.***
- ✓ ***Explicar riesgos maternos y fetales en la información preoperatoria.***
- ✓ ***La cirugía debe llevarse a cabo en una institución con servicio de neonatología y obstetricia.***
- ✓ ***Elegir técnicas regionales siempre que sea posible.***
- ✓ ***Paracetamol: es seguro su uso en cualquier trimestre del embarazo.***
- ✓ ***AINes: evitar utilizarlos durante el primer trimestre del embarazo por aumento del riesgo de aborto, y durante el segundo y tercer trimestre porque pueden producir oligoamnios, y cierre prematuro del ductus arterioso.***
- ✓ ***Opioides: usar Opioides de acción corta, a la menor dosis posible y por breves períodos de tiempo. El uso prolongado puede producir bajo peso al nacer y síndrome de abstinencia en el neonato. Evitar la Meperidina porque su metabolito, es neurotóxico.***
- ✓ ***Siempre indicar el Opiode de Rescate sistémico.***
- ✓ ***Antieméticos y protectores gástricos deben acompañar todo plan analgésico, reglados por horario.***
- ✓ ***Durante todo el período perioperatorio se debe realizar la evaluación y registro frecuente y sistemático del dolor, y el seguimiento de los efectos adversos de los fármacos que se indican.***
- ✓ ***Medidas no farmacológicas.***
- ✓ ***Siempre recordar que en la mujer embarazada, el dolor puede tener efectos deletéreos sobre el binomio feto-materno.***

CAPÍTULO 14

ANALGESIA MULTIMODAL SEGURA EN EL PACIENTE ADULTO MAYOR

Revisado por Dra Carolina Haylock Loor

Un adulto es considerado "*mayor*" a partir de los 65 años, en países desarrollados; y a partir de los 60 años, en países emergentes. Superando los 80 años de edad se habla de "*anciano*". Esta edad representa "el umbral del cambio", a partir del cual aumenta drásticamente el número de personas que sufren enfermedades degenerativas y crónicas discapacitantes (Organización Mundial de la Salud, OMS; Organización Panamericana de la Salud, OPS).

El siglo XXI nos enfrenta a un crecimiento progresivo, exponencial, de la población adulta mayor de 60 años; y se prevé que entre los años 2000 y 2050, se duplicará la proporción de los habitantes del planeta adultos mayores. (OMS)

Este envejecimiento poblacional plantea un escenario donde los pacientes demandarán mayor atención médica, situación que se extiende al ámbito quirúrgico. Cada vez más, pacientes añosos requerirán cirugías electivas o de urgencia, procedimientos invasivos diagnósticos y/o terapéuticos ambulatorios.

El dolor perioperatorio en adultos mayores genera estrés, complicaciones y sufrimiento. Disminuye su capacidad funcional y el paciente pierde así autonomía.

En la actualidad, el dolor en el adulto mayor continúa siendo abordado inadecuadamente ya que existen conceptos equivocados, por ejemplo, la creencia de que los ancianos tienen menor sensibilidad al dolor, como también temor a los efectos adversos de los fármacos; o por insistir en regímenes basados en analgesia opioide continua en vez de optar por una estrategia multimodal.

En este grupo etario el control inadecuado del dolor se asocia con más frecuencia a resultados adversos. Es fundamental que la analgesia perioperatoria sea eficaz y multimodal.

Para que la analgesia perioperatoria en el paciente adulto mayor sea segura, se debe conocer:

1 - ¿Qué es el envejecimiento?

"Es el proceso continuo, heterogéneo, universal e irreversible que determina una pérdida progresiva de la capacidad de adaptación".

El envejecimiento implica un fenómeno al que todo ser vivo se ve expuesto con el paso del tiempo y que básicamente implica una pérdida progresiva de la reserva funcional de los distintos sistemas orgánicos. (Miller - 8va Edición)

"El dolor no forma parte del proceso de envejecimiento"

Las características fisiopatológicas que se van sucediendo durante el envejecimiento en los diferentes individuos, son heterogéneas y su expresión, es por lo tanto variable y multifactorial. **Existe una gran variabilidad interindividual.**

Existen adultos mayores sanos con menor o mayor grado de deterioro funcional independientemente de la patología en curso.

"La Edad Biológica puede diferir de la Cronológica"

Por ello es importante que el plan analgésico sea individualizado.

2 - Los adultos mayores, sanos o enfermos, constituyen un grupo de riesgo.

Son pacientes "vulnerables" porque son más susceptibles a los efectos neuroendócrinos del dolor y a los efectos secundarios de los fármacos. El dolor perioperatorio provoca más complicaciones y a esto se agrega que el grupo etario mayor de 65 años se somete a cirugía más frecuentemente. Los mayores de 80 años son más lábiles aún, al presentar una declinación marcada de las reservas funcionales y padecer mayor cantidad de comorbilidades.

Factores de riesgo:

- **Fragilidad:** pérdida multisistémica de la reserva fisiológica que hace a la persona más vulnerable a una situación de estrés y después de ella. Es un síndrome clínico caracterizado por pérdida de peso, malnutrición, fatiga, atrofia y debilidad muscular; el paciente presenta inmovilidad, baja tolerancia al ejercicio e inestabilidad. La inflamación crónica y desregulación endócrina serían factores claves en la fisiopatología subyacente. La fragilidad cuando se mantiene durante un período de

tres años es un factor pronóstico independiente de resultados negativos: discapacidad, hospitalización y fallecimiento.

- **Demencia Preoperatoria:** síndrome crónico y progresivo caracterizado por deterioro de la función cognitiva, frecuente en este grupo etario. Se acompaña de pérdida del lenguaje entre otros déficits. Sus causas son múltiples, siendo las más frecuentes la Enfermedad de Alzheimer y la Demencia vascular. En estos pacientes la evaluación del dolor es difícil a pesar de utilizar escalas correctas; y por ende su tratamiento. La demencia aumenta el riesgo de delirio postoperatorio, que a su vez puede ser desencadenado por un manejo inadecuado del dolor. El anestesiólogo debe mantener el frágil equilibrio entre los efectos de los Opioides sobre el SNC y el control del dolor en el desencadenamiento del delirio.
- **Disfunción Cognitiva Preoperatoria:** se producen cambios en la percepción y en el reporte del dolor.

"Como anestesiólogos debemos aprender a manejar el riesgo en este grupo etario"

3 – Planificar una analgesia multimodal segura en pacientes adultos mayores es tarea compleja.

En la **Evaluación Preanestésica** se debe evaluar:

- Cambios fisiológicos asociados a la edad: disminución de reservas fisiológicas.
- Cambios patológicos por comorbilidades.
- Dolor crónico previo. Antecedente de sensibilización central.
- Malnutrición, deshidratación e inmovilidad.
- Polifarmacia. Potenciales interacciones con anestésicos y analgésicos.
- Automedicación.
- Riesgo de delirio y disfunción cognitiva postoperatoria.

"Se debe aprender a evaluar la reserva fisiológica del paciente para predecir cómo reaccionará ante el estrés perioperatorio"

Nota:

- **El Delirio** es una forma aguda de alteración cognitiva caracterizada por disturbios en la conciencia. Es más común en pacientes ancianos durante enfermedades agudas, y en el período perioperatorio. Es de carácter fluctuante a lo largo del día. Aumenta la morbilidad y los días de internación.
Los factores de riesgo para desarrollar delirio perioperatorio son la edad avanzada, demencia preexistente, infecciones, deshidratación, hipoxia y manejo inadecuado del dolor perioperatorio. Su incidencia es del 10 al 15%; y en cirugía traumatológica y cardíaca asciende a un 30 al 50%.
- **La Disfunción Cognitiva Postoperatoria** es una alteración de la memoria y de la concentración que aparece en el período postoperatorio y puede perdurar varios días o semanas luego del alta hospitalaria. Es similar al delirio, pero los déficits son menos severos; también se observan prevalentemente tras cirugía traumatológica y cardíaca.

***"Es importante reconocer precozmente
el riesgo de Delirio y Disfunción Cognitiva Postoperatoria"***

Cambios fisiológicos

Cardiovasculares: con la edad aumenta la presión sanguínea arterial y la resistencia vascular periférica; y tiende a disminuir la Fracción de Eyección Cardíaca.

***El Gasto Cardíaco disminuye,
en consecuencia, aumentan las concentraciones plasmáticas pico
al realizar bolos EV de analgésicos.***

La alteración de la relajación diastólica en el corazón envejecido lleva a una disfunción diastólica. En su forma más grave, se puede manifestar como una insuficiencia cardíaca diastólica, actualmente conocida como insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (ICFEc).

Con el envejecimiento hay cambios en el Sistema Nervioso Autónomo.

- ✓ Disminución de la respuesta a la estimulación beta - adrenérgica que lleva a una disminución de la frecuencia cardíaca máxima y de la fracción de eyección pico.

- ✓ Aumento de la actividad del Sistema Nervioso Simpático en reposo que contribuye a incrementos de la resistencia vascular sistémica y a la rigidez mecánica de los vasos periféricos.

Estos cambios autonómicos se asocian a una mayor probabilidad de episodios hemodinámicos intraoperatorios adversos y a una disminución de la capacidad para cubrir las demandas metabólicas de una cirugía.

Respiratorios: en este grupo etario existe disminución de la complacencia pulmonar y torácica. Aumento de la Capacidad Residual Funcional del pulmón sin modificarse la Capacidad Funcional Total.

Los adultos mayores presentan disminución en la disponibilidad de oxígeno ante situaciones de estrés por aumento del gradiente alvéolo - capilar, que produce una disminución de la oxigenación arterial y de la saturación de la hemoglobina.

La tos es menos efectiva por debilidad de músculos espiratorios; disminuye la actividad ciliar. Esto trae aparejado mayor riesgo de infecciones respiratorias.

Sistema Nervioso: los ancianos presentan una alteración de la función de alarma del sistema nociceptivo ante el daño tisular, que se explicaría por la disminución de fibras nerviosas mielinizadas y no mielinizadas, disminución de la velocidad de conducción de fibras A delta y C, y menor densidad y actividad de fibras y receptores nociceptivos. Como consecuencia existe una disminución del umbral al dolor.

Presentan, además, menor capacidad de reclutar vías inhibitorias descendentes para disminuir el dolor, y una disminución de la actividad del sistema opioide endógeno. Hay una menor cantidad de neurotransmisores y sus respectivos receptores: Beta endorfinas, GABA, Dopamina, Serotonina; sin embargo, el Glutamato no se ve reducido.

Existe una disminución de LCR con aumento de su baricidad lo que impacta en los bloqueos neuroaxiales.

"Los cambios fisiológicos del Adulto Mayor determinarán cambios en la respuesta farmacocinética y dinámica al implementar el plan analgésico"

4- Perfil farmacocinético del Adulto Mayor.

Distribución:

- El aumento de grasa corporal junto a la disminución de masa muscular produce una disminución del compartimiento de equilibrio rápido (V2) y un aumento del compartimiento de equilibrio lento (V3 - tejido graso) en consecuencia se produce aumento del Volumen de distribución de drogas liposolubles con mayor duración de su efecto, tal es el caso del Fentanilo.
- La disminución del agua corporal produce una disminución del compartimiento central (V1) que determina un aumento en la concentración pico de las drogas cuando se las administra en bolo o en infusión endovenosa rápida. Las drogas hidrosolubles como la Morfina, a iguales dosis, producen un aumento de la concentración plasmática en pacientes de mayor edad con el consiguiente aumento de los efectos adversos.
- La disminución de la Albúmina plasmática disminuye el Volumen de distribución de fármacos que se unen a ella, aumentando en consecuencia la fracción de droga libre, sobre todo en pacientes malnutridos, por ejemplo: AINEs y Anticonvulsivantes. El aumento de la concentración sérica de α 1-glicoproteína ácida produce un aumento del Volumen de Distribución de los fármacos que se unen a ella como ser la Lidocaína, con la consiguiente disminución de droga libre activa.
- Los bloqueos sensitivos alcanzan niveles superiores cuando se usan dosis de Anestésico Local (AL) en el espacio subaracnoideo porque presentan mayor difusión debido a menor volumen de LCR. Los requerimientos de dosis segmentarias del anestésico local en el espacio peridural están disminuidos.

Metabolismo hepático

- Por menor actividad del sistema enzimático del citocromo P450 (fase I) aumenta la biodisponibilidad oral de las drogas y disminuye el aclaramiento de drogas de alta y baja extracción hepática, aumentando así sus concentraciones plasmáticas, por ejemplo, Morfina e Ibuprofeno. La polifarmacia de estos pacientes favorece las interacciones tóxicas con otras drogas. La fase II (conjugación) permanece intacta.
- Existe una disminución del metabolismo y del flujo sanguíneo hepático.

Eliminación renal

- La disminución de la depuración de creatinina presenta gran variabilidad intra e interindividual, por lo cual las dosis y/o los intervalos de mantenimiento de los fármacos deben ajustarse.
- La disminución del aclaramiento renal también afecta a drogas con excreción renal como Gabapentinoides y AINEs o drogas cuyos metabolitos se excretan por riñón como Morfina y Tramadol.
- Hay disminución del flujo plasmático y de la tasa de filtración renal; disminución del aclaramiento renal con aumento de las concentraciones plasmáticas de drogas y metabolitos que se eliminan por riñón.

5– Perfil Farmacodinámico del Adulto Mayor.

- Los cambios farmacodinámicos parecerían estar relacionados con un aumento de sensibilidad del SNC a los fármacos utilizados debido a que existe disminución de la calidad y cantidad de receptores y neurotransmisores, reducción en la densidad neuronal con disminución del flujo sanguíneo y consumo de oxígeno cerebral.
- El adulto mayor con Enfermedad de Alzheimer presenta disminución de la respuesta autonómica al dolor; el adulto mayor con demencia vascular tiene incrementado el componente afectivo del dolor.
- En el caso de los Opioides, no se sabe si los cambios dinámicos se deben a alteraciones en el número o en la función de receptores Opioides en el SN. Es por esto que los ancianos necesitan menores concentraciones de Opioides para producir el mismo efecto, debiéndose prever una reducción de las dosis habituales.

"Conocer las características cinéticas y dinámicas de los fármacos para alcanzar el rango terapéutico óptimo de los analgésicos"

6- Evaluación del dolor en el Adulto Mayor:

La evaluación del dolor es dificultosa debido a las múltiples comorbilidades, deterioro cognitivo, auditivo y visual, que condicionan alteraciones en la percepción y reporte del mismo.

Ancianos, sus familias y/o cuidadores, aceptan al dolor como un hecho natural del proceso de envejecimiento que debe ser soportado. Existe la creencia de que el anciano puede tolerar mejor el dolor. Esta actitud contribuye a su infravaloración y menor reporte.

Siempre que sea posible es fundamental obtener el auto-reporte del paciente para valorar la existencia de dolor y su intensidad y de no ser posible, se debe estar familiarizado con herramientas validadas para poder evaluarlo.

Si los pacientes **adultos mayores presentan deterioro cognitivo** moderado a severo, no podrán expresar su dolor porque tienen alterada la esfera afectiva; pero su sensibilidad se mantiene indemne por lo cual sienten y sufren dolor, pero no lo pueden interpretar ni reportar.

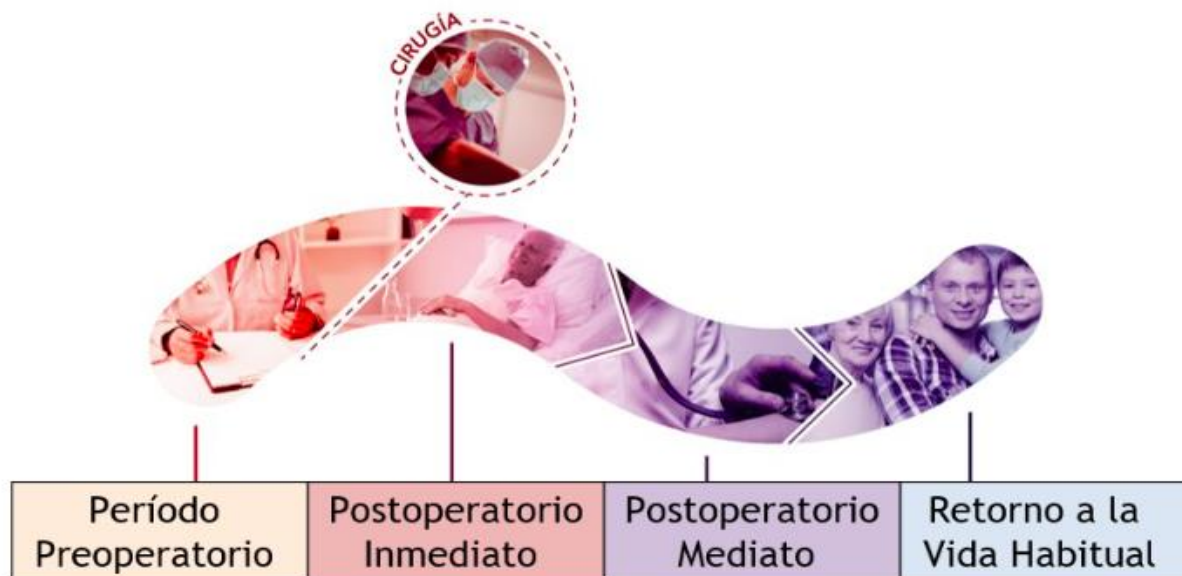
Herramientas a utilizar:

- En pacientes adultos mayores cognitivamente intactos: auto-reporte a través de Escalas de dolor unidimensionales como la Escala Verbal Numérica, Escala Descriptiva Verbal, Escala Visual Análoga o de Caras.
- En pacientes con leve a moderado deterioro cognitivo: el auto-reporte con la Escala Verbal Numérica suelen ser la mejor herramienta, pero si se utiliza la Escala descriptiva verbal o de caras se debe tener el recaudo de emplear un lenguaje claro y simple, brindar mayores explicaciones y dedicarle más tiempo a la evaluación.
- En pacientes con deterioro cognitivo severo: falla el auto-reporte. Deben emplearse herramientas de evaluación a través de la observación del comportamiento. Utilice la Escala PAINAD (PainAssessment in AdvancedDementia).
- En paciente críticos sin posibilidad de comunicación, con deterioro del sensorio: falla el auto-reporte. Utilice la Escala de Campbell.

En un adulto mayor:

- Ante síntomas como confusión, apatía, aislamiento, falta de apetito y de sueño sospechar presencia de dolor.
- Considerar el deterioro auditivo y/o visual.
- Conocer que el dolor crónico por enfermedades preexistentes puede condicionar tolerancia a Opioides y sensibilización central establecida.
- Evaluar la capacidad funcional, ya que su deterioro puede limitarlo y retrasar su rehabilitación.

7- Elección de la Estrategia Analgésica:



La analgesia debe SER MULTIMODAL, ININTERRUMPIDA, SEGURA y SECUENCIAL hasta el retorno al estado basal.

El adulto mayor es más sensible a los efectos adversos de los fármacos. La respuesta analgésica deseada se obtiene con menores dosis y su duración es más prolongada.

"Comenzar bajo, avanzar lento"

IASP - 2017

Se irá aumentando lentamente la dosis y/o la frecuencia de administración.

"La titulación de fármacos adquiere gran importancia"

En la población adulta mayor, los métodos **NO FARMACOLÓGICOS** son adyuvantes analgésicos potencialmente útiles en el período perioperatorio:

- Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS), método no invasivo que puede reducir la intensidad del dolor y los requerimientos de opiáceos. Útil en pacientes de edad avanzada de alto riesgo (Recomendación ASA 2016)
- Terapias físicas (Acupuntura, tratamiento de frío-calor, masajes, hidroterapia).
- Terapias psicosociales (Educación de autocontrol, terapia cognitivo-conductual, meditación basada en mindfulness, escuchar música, imágenes guiadas.)

... que se asociarán con métodos **FARMACOLÓGICOS** dentro de un plan de Analgesia Perioperatoria Multimodal Segura:

- Sistémica exclusiva.
- O bien, Basada en Bloqueos.

"Ofrecer Analgesia Multimodal o el uso de una variedad de medicación analgésica y técnicas combinadas con intervenciones no farmacológicas para el manejo del dolor postoperatorio en niños y adultos"
(Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad.)

APS/ASRA/ASA 2016

Analgesia Perioperatoria Multimodal Segura **Sistémica:**
AINEs/COX-ibs/Paracetamol.

Los AINEs presentan mayor riesgo de nefrotoxicidad, sangrado gástrico y eventos cardiovasculares. Estos efectos secundarios son dosis y tiempo dependientes.

- Deben usarse en el primer período posterior al alta, de dos a cinco días y luego suspenderse.
- El Paracetamol es útil en todo plan de analgesia multimodal, salvo que exista contraindicación. Permite reducir las dosis de AINEs y Opioides, optimizando la analgesia y disminuyendo sus efectos adversos: "Efecto ahorrador de Opioides".
- Asociar AINEs y Paracetamol determina mayor eficacia analgésica que cada fármaco utilizado por separado.
- Realizar dosis de carga EV intraoperatoria de ambos y luego continuar con dosis de mantenimiento reglada por horario; retomar la vía oral cuando sea posible.

AINEs/Analgésicos No Opioides	
Diclofenac	Evitar en pacientes deshidratados, hipovolémicos, falla renal y/o cardiopatas. Preferible Ibuprofeno y Naproxeno. 50 mg c/8 h EV o VO.
Ibuprofeno	400 mg c/6 - 8 h VO.
Ketorolac	Mayor riesgo de sangrado gástrico y nefropatía. 15 - 30 mg c/8 h EV no más de 48 h 10 - 20 mg c/8 h VO, no más de 5 días.
Dipirona	1000 mg c/6 - 8 h EV o VO.
Paracetamol	Particularmente útil ante contraindicación de AINEs. No deberían reducirse las dosis. Seguro en dosis terapéuticas: 500 - 1000 mg VO; 1000mg EV; Dosis máxima 4000 mg día.

Recomendación: **"Siempre asociar un protector gástrico"**

Opioides

Los pacientes adultos mayores tienen una sensibilidad aumentada a los Opioides de causa farmacodinámica, a lo que se suman los cambios farmacocinéticos. La vida media de eliminación de la Morfina y sus metabolitos está aumentada.

La depresión respiratoria y sedación se hacen presentes con dosis menores por cualquier vía que se utilicen, siendo más marcados por vía endovenosa y neuroaxial.

"Los ancianos presentan en el postoperatorio inmediato mayor incidencia de episodios de bradipnea e hipoxia"

Sería recomendable:

- Evaluar el nivel de sedación, que es más sensible que la frecuencia respiratoria, para detectar precozmente la depresión respiratoria.
- Indicar en dosis bajas, a intervalos amplios y reglados por horario. Comenzar con una dosis de carga del 50% de la dosis y luego titular la misma en función de la respuesta.

- Evitar las infusiones continuas de Opioides en aquellos pacientes que no recibieron tratamiento Opioide previo.
- Utilizar PCA en pacientes ancianos en situaciones clínicas de no disponibilidad de vía oral y siempre que el paciente comprenda su funcionamiento. Un cálculo aproximado de la necesidad de Morfina en las primeras horas sería: $100 - \text{edad del paciente} = \text{mg de Morfina en 24 horas}$.

“En pacientes vírgenes de Opioides es preferible utilizar bolos de rescate y no infusiones continuas”

(Recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad)

APS/ASRA/ASA 2016

OPIOIDES	
Tramadol	Dosis de carga 0,35 mg/kg EV intraoperatoria. Dosis de mantenimiento 25 - 50 mg cada 8 h. Dosis máx. 150 mg/día. Adecuada hidratación y diuresis. Al retomar vía oral es útil la combinación de Paracetamol 325mg + Tramadol 37,5mg. Es preferible el uso en gotas en mayores de 80 años.
Codeína	Metabolización variable (lenta, rápida, ultrarápida). No se recomienda como analgésico en adultos mayores. Considerar otras opciones.
Morfina	Dosis de carga EV intraoperatoria: Comenzar a titular con dosis de 0,025 mg/kg y ajustar cada 20 min. hasta encontrar dosis óptima. Intervalo interdosis: 6 h. Asegurar correcta hidratación.
Fentanilo	Utilizar en condiciones de ventilación controlada para sedo-analgesia. En ventilación espontánea sólo como rescate de emergencia o previo a maniobras que despierten dolor incidental. Comenzar a titular Dosis de rescate con 25 mcg. Y ajustar dosis cada 5 min. Hasta alcanzar dosis óptima.

Buprenorfina	<p>Según impacto nociceptivo previsto.</p> <p>Dolor leve a moderado: continuar con parche y no administrar Opiode de rutina.</p> <p>Dolor moderado a severo en cirugía electiva: retirar parche y posponer cirugía 3 días.</p> <p>Cirugía de urgencia: abordar el paciente en Cuidados Intensivos para monitoreo estricto. Intentar infusiones continuas EV de Antihiperalgésicos como Alfa 2-agonistas, o Lidocaína asociadas a altas dosis de Opioides.</p> <p>Especial cuidado al administrar junto con otros depresores del SNC. La depresión respiratoria no revierte con Naloxona.</p> <p>No administrar Tramadol o Morfina para dolor incidental porque la Buprenorfina puede antagonizarlos.</p> <p>En Argentina sólo disponible en parches.</p>
---------------------	---

RECOMENDACION: *"Siempre asociar un antiemético"*

Antihiperalgésicos.

Gabapentinoides:

- Mayor incidencia de efectos deletéreos cognitivos y del sensorio.
- Utilizar dosis bajas debido a los cambios en la excreción renal.
- Su uso en el período preoperatorio se asocia a mayor grado de sedación en el postoperatorio, de modo tal que su uso debe ser evaluado individualmente según las características del paciente y el impacto nociceptivo previsto.

Ketamina:

- La sensibilidad del SN a la Ketamina está aumentada en los adultos mayores.
- Se recomienda usar dosis bajas.
- Dosis única de 5 - 15 mg EV en la premedicación.

Agonistas alfa-2: Clonidina - Dexmedetomidina.

- Disminuyen la intensidad del dolor, tienen un "efecto ahorrador de Opioides" y disminuyen sus efectos secundarios.
- Su uso se asocia a un aumento de sedación y bradicardia en el postoperatorio.
- La Dexmedetomidina sería útil para evitar el delirio postoperatorio.

Analgesia Perioperatoria Multimodal Segura **basada en Bloqueos Regionales:**

- En adultos mayores siempre que sea posible se deberían realizar Bloqueos Regionales, Neuroaxiales o Periféricos, como parte de la estrategia multimodal; esto permitirá reducir los requerimientos de Opioides.
- Los Bloqueos Regionales Periféricos simples son bien tolerados y presentan ventajas por sobre la analgesia basada en Opioides o los Bloqueos Neuroaxiales ya que permiten una mejor y más rápida recuperación postanestésica. El paciente puede deambular, así, precozmente.
- Son útiles los bloqueos interfasciales como por ejemplo el Bloqueo del Plano del Erector Espinal en cirugías torácicas o el Bloqueo de la Fascia Inguinal en cirugía de cadera.
- Los AL deben ser utilizados disminuyendo las dosis en un 40%.
- El riesgo de cardio y neurotoxicidad es mayor al usarse en altas concentraciones.
- Se recomienda minimizar la concentración de AL, reducir el volumen de las dosis para minimizar el bloqueo motor mientras proporciona un bloqueo sensorial adecuado. Sobre todo en cirugía ambulatoria.
- La sedación del paciente adulto mayor debe ser mínima, titulando adecuadamente las Benzodiacepinas.
- En cirugía ambulatoria en pacientes adultos mayores son útiles los Bloqueos Regionales Periféricos selectivos, ejemplo, Bloqueo del Nervio Safeno en el canal del aductor; Bloqueo del plano abdominal transversal entre otros, que permiten que el paciente recupere pronto su autonomía.

***"Siempre se debe acompañar la técnica analgésica,
de un celoso monitoreo del sensorio, de la función cognitiva
y de la ventilación en el paciente adulto mayor"***

- El éxito de la estrategia analgésica elegida se verá reflejado en la rápida recuperación de la autonomía del paciente y el retorno a su vida habitual.

8- Consentimiento informado y participación en la toma de decisión.

Para poder participar activamente en la toma de decisiones, el paciente adulto mayor debe tener autonomía, lo que implica competencia mental para comunicar una elección,

comprender la información relevante, apreciar la situación actual y sus consecuencias y manipular racionalmente la información.

Si carece de autonomía el paciente, el consentimiento lo debe dar un sustituto. Sin embargo, no es la situación ideal.

Siempre se deberá estar atentos a reconocer un adulto mayor o anciano competente, capaz de jugar un rol activo y no subestimarlos.

"Multimodal con idoneidad y pericia hará posible que los adultos mayores no sufran dolor, recuperen su autonomía y no pierdan aún más sus recuerdos."

ALTO! PACIENTE ADULTO MAYOR

- ✓ ***Valoración preoperatoria del estado cognitivo y reserva funcional del paciente.***
- ✓ ***Todas las drogas y técnicas indicadas en la población general pueden utilizarse.***
- ✓ ***Estrategia analgésica multimodal individualizada.***
- ✓ ***Titular dosis e intervalos con cautela.***
- ✓ ***"Comenzar bajo, avanzar lento"***
- ✓ ***Prever posibles interacciones farmacológicas.***
- ✓ ***Analgesia basada en Bloqueos siempre que sea posible.***
- ✓ ***Monitoreo estricto y frecuente del paciente.***
- ✓ ***Adecuada hidratación. Balance hídrico neutro.***

Reconocimiento precoz del riesgo de delirio y disfunción cognitiva postoperatoria.

CAPÍTULO 15

SEGURIDAD EN ANALGESIA PERIOPERATORIA MULTIMODAL

Revisado por Dra. Jannicke Mellin Olsen

La Declaración de Helsinki sobre *La Seguridad del Paciente en Anestesiología* en el año 2010 marcó un camino en la especialidad, en la promoción de cuidados perioperatorios seguros, con el fin de alcanzar la seguridad como estándar de calidad prestacional.

La Federación Argentina de Asociaciones de Anestesia, Analgesia y Reanimación (FAAAAR) adhiere a esta Declaración desde el año 2012.

"Los pacientes tienen derecho a estar seguros y protegidos de daños durante el proceso asistencial y la anestesiología tiene un papel fundamental para mejorar la seguridad perioperatoria del paciente". Para tal fin se desarrollaron más adelante los *Estándares Internacionales para una práctica Segura de la Anestesia. La educación es clave; hacer partícipe al paciente en la toma de decisiones es importante; y no olvidar nunca el factor humano como una condición determinante de los procesos de atención y de resultados.*

Esta declaración propone, entre otros, los siguientes objetivos como parte fundamental de la práctica anestesiológica: los cuidados perioperatorios, el alivio del dolor y el monitoreo adecuado. Como así también adherir a las iniciativas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) derivadas del movimiento de la *Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente*. Al momento se han promulgado ya, tres retos mundiales:

"Atención limpia es atención segura",

"La cirugía segura salva vidas", y

"Medicación sin daños".

Los anestesiólogos debemos involucrarnos y comprometernos con todos ellos, desde el lavado de manos, cumplir con la lista de comprobación, realizar transfusiones seguras hasta la utilización de fármacos de un modo racional, eficiente y eficaz, con toda la intención de lograr una medicación sin daños. Los anestesiólogos manipulan a diario cinco de los ocho fármacos responsables de los efectos adversos y mortalidad con mayor incidencia en el mundo.

***"Nuestra responsabilidad es enorme,
la seguridad en anestesia salva vidas"***

Al momento de implementar la estrategia analgésica se debe considerar:

- Factores de riesgo inherentes al paciente, al procedimiento, a la técnica anestésico-analgésica y a la institución donde se trabaja.
- Siempre comunicar e informar adecuadamente al paciente respecto de su situación médico-quirúrgica y de las opciones de manejo del dolor postoperatorio. Educar respecto de su participación en la evaluación de su dolor y manejo de los síntomas, de manera tal que el paciente se involucre en la toma de decisiones a lo largo del perioperatorio.
- Contemplar la posibilidad de aparición de complicaciones, así como el fracaso de las técnicas analgésicas programadas. Deben tomarse todas las medidas pertinentes de prevención, y en el caso hipotético de que ocurran dichas eventualidades, estar capacitados para brindar una respuesta precoz y efectiva.
- La meta fundamental debe ser reducir la posibilidad de daño a la mínima expresión posible.

La estrategia analgésica perioperatoria se basa en cuatro pilares fundamentales: el paciente, el procedimiento quirúrgico, los fármacos/ técnicas analgésicas y la institución. **En torno a ellos siempre se debe reconocer la posibilidad del riesgo de error y fracaso como "amenaza y debilidad", por un lado; y la idoneidad, pericia, prudencia y vigilancia por parte del anestesiólogo y equipo de salud, como "fortalezas", por el otro.**

***En todo acto humano existe la probabilidad de error y fracaso.
El acto médico es un acto humano expuesto a la misma probabilidad.***

Al poner en marcha un plan analgésico, aún a pesar de haber actuado con idoneidad y pericia, haber sido prudente y haber estrechado la vigilancia, existe siempre la probabilidad de error y fracaso. No reconocer el Principio de Incertidumbre que gobierna todo acto médico y humano, basarse en certezas y no contemplar la posibilidad de que ocurran imprevistos y aparezcan errores, ubica al médico en un lugar de falsa seguridad, en un sitio de omnipotencia que sólo logrará que se embarque en más errores aún.

Las principales armas con que cuenta el anestesiólogo para afrontar el riesgo y reducir la probabilidad de error son la pericia, prudencia y vigilancia, características distintivas de la especialidad.

Paciente: Es importante conocer el estado físico, peso, edad, comorbilidades, tratamientos concomitantes actuales, como así también los factores de riesgo para desarrollar dolor agudo postoperatorio moderado a intenso y/o dolor crónico. Siempre respetando la autonomía del paciente.

***Elija la estrategia analgésica
según factores de riesgo y preferencias del paciente.***

Procedimiento Quirúrgico: Se debe conocer el impacto nociceptivo previsto y aquellas características que hagan de la cirugía, un procedimiento de riesgo para desarrollar Dolor Agudo Postoperatorio de difícil manejo y/o con probabilidad de cronificación.

***Adecue la estrategia al estímulo quirúrgico y
al proceso de regeneración tisular posterior.***

Institución: La misma aportará mayor o menor seguridad y/o riesgo a los procedimientos quirúrgicos según su nivel de complejidad, recursos humanos y materiales disponibles. Es fundamental la capacitación continua que brinde a los profesionales de la salud, y el valor que le dé al trabajo interdisciplinario en equipo. Mucho más importante, que los recursos

económicos y materiales es **la decisión institucional de priorizar el manejo del dolor perioperatorio**. Esta es la bisagra para que el anestesiólogo pueda llevar a cabo una estrategia analgésica adecuada, eficaz y segura.

Es fundamental contar con el apoyo de la institución.

Fármacos/Técnicas/Dosificación: El anestesiólogo debe conocer en profundidad la cinética y dinámica de los fármacos, asociando adecuadamente técnicas analgésicas, sedación y anestesia, con conocimiento del monitoreo adecuado en cada caso. Debe ser extremadamente cuidadoso en la manipulación de los fármacos que deben estar debidamente rotulados para evitar errores. Es importante el rol del farmacéutico en la gestión de fármacos, vigilancia y detección de errores en cuanto a dosis, intervalos, diluciones, etc.

Seleccione la estrategia con fármacos que usted conozca y que pueda monitorizar adecuadamente.

Las premisas básicas para una estrategia analgésica SEGURA son el CONOCIMIENTO y la COMUNICACIÓN.

Conocimiento de:

- Efectos adversos y contraindicaciones de fármacos.
- Interacciones farmacológicas.
- Asociaciones "Recomendables", "de Mayor Vigilancia" y "Peligrosas".
- Complicaciones potenciales de técnicas analgésicas regionales.
- Monitorización adecuada.

MONITORIZACIÓN ADECUADA

Monitorizar

"... reconocer la presencia de un evento, interpretar los datos aportados por el sistema, decidir cuándo se alejan de los límites aceptados como normales, tomar las decisiones apropiadas para anular los efectos negativos que pudiera tener el fenómeno sobre el

organismo y evaluar la eficacia de la acción emprendida y la posibilidad de corregirla”

Jaime Wikinski

¿Monitorizar qué?

- Repercusión autonómica. Nocicepción intraoperatoria
 - Profundidad de la sedación/anestesia
 - Dolor Perioperatorio (capítulo 7)
 - Efectos Adversos de Fármacos y Técnicas anestésico-analgésicas
 - Calidad de recuperación
-
- **Repercusión autonómica. Nocicepción intraoperatoria**

Dentro de los **estándares internacionales para una práctica segura de la anestesia** se halla el Monitoreo de los pacientes.

En un plan de analgesia multimodal perioperatoria debe recordarse la importancia de contar con toda la medicación correctamente etiquetada y fechada. Cabe destacar el rol del Oxígeno suplementario que es altamente recomendado para pacientes sometidos a anestesia general y sedación profunda, y sugerido para pacientes que reciben sedación moderada.

El oxígeno inspirado debe ser monitorizado por oximetría de pulso.

La sala de recuperación anestésica y/o idealmente la unidad de dolor serán sitios donde se vigilará estrechamente a los pacientes analgesiados en el postoperatorio inmediato y allí el uso de un oxímetro de pulso y la monitorización intermitente de la presión arterial no invasiva están altamente recomendados.

En cuanto al manejo del dolor, *“todos los pacientes tienen derecho a los esfuerzos apropiados para prevenir y aliviar el dolor postoperatorio utilizando los medicamentos y las modalidades adecuadas”*; estos esfuerzos son, por lo tanto, altamente recomendables.

Los anestesiólogos deben asegurarse de que los analgésicos adecuados e indicados estén disponibles para el manejo del dolor intra y postoperatorio. Un Opiode Mayor (por ejemplo, morfina) puede ser requerido para el manejo del dolor postoperatorio severo y los profesionales de la salud idóneos (por ejemplo, enfermeras de recuperación postanestésica) deben capacitarse en la evaluación del dolor y el cuidado del paciente luego de la administración de Opioides.

La administración postoperatoria de Opioides y otros analgésicos puede delegarse a trabajadores de la salud debidamente capacitados en el área de recuperación postanestesia, **pero la responsabilidad general de la atención del paciente debe permanecer con el anestesiólogo.**

Dentro del monitoreo anestésico estándar se incluyen parámetros vitales como la Frecuencia Cardíaca y la Presión Arterial, que no sólo indican el estado hemodinámico per sé del paciente sino también el grado de activación autonómica actual en respuesta a la nocicepción, desencadenada por la reacción neuroinmunoendócrina de estrés ante la injuria quirúrgica.

El índice de nivel de nocicepción (NoL) es un dispositivo no invasivo, que colocado a nivel digital (a modo de sensor de oxímetro), mide un índice de nocicepción basado en una combinación no lineal de frecuencia cardíaca, variabilidad de la frecuencia cardíaca, amplitud de onda de fotopletismógrafo, conductancia de la piel, fluctuaciones de la conductancia de la piel y sus derivados del tiempo.

El índice NoL:

- Cambia proporcionalmente con la respuesta de los pacientes a diversos estímulos nocivos y discrimina los estímulos nocivos de los no nocivos con alta sensibilidad y especificidad.
- Responde progresivamente al aumento de la intensidad de los estímulos y se ve afectado adecuadamente por la administración de analgésicos.
- Sería superior a otras medidas comparadas y parece caracterizar con precisión la nocicepción durante la anestesia general.

Edry R, Recea V, Dikust Y, et al. Preliminary Intraoperative Validation of the Nociception Level Index: A Noninvasive Nociception Monitor. *Anesthesiology*. 2016 July;125(1):193-203.

El índice de nocicepción de analgesia (ANI) basada en la variabilidad de la frecuencia cardíaca se ha propuesto para reflejar diferentes niveles de dolor agudo. Se comparó en un estudio las puntuaciones ANI con una EVN (0-10) basada en la autoevaluación del dolor en la sala de recuperación. El ANI no reflejó diferentes estados de dolor postoperatorio agudo medidos según EVN después de la anestesia general basada en sevoflurano en adultos.

Ledowski T, Tiong WS, Lee C, et al.

Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. Br J Anaesth. 2013 Oct;111(4):627-9.

"Los enfoques multivariantes parecen ser predictores superiores de la intensidad del dolor y la nocicepción intraoperatoria a cualquier parámetro individual solo".

Cowen R, Stasiowska M, Laycock H, et al.

Evaluar el dolor objetivamente: el uso de marcadores fisiológicos".

Anestesia. 2015 julio; 70 (7): 828-47

- **Profundidad de la sedación/anestesia**

La monitorización de la profundidad de la anestesia disminuye el riesgo de despertar intraoperatorio y minimiza el tiempo del despertar, también se ha demostrado una disminución de 8.5% en la presencia de delirio postquirúrgico y una menor disfunción cognitiva en evaluaciones realizadas tres semanas después de la anestesia. Se asocia a un menor requerimiento anestésico durante el transoperatorio y una mejor calidad en la recuperación. La base de su funcionamiento es analizar el electroencefalograma (EEG) durante la anestesia del paciente correlacionando así el nivel de actividad cerebral con la profundidad de ésta.

El BIS, índice bispectral, fue uno de los primeros monitores de profundidad anestésica validado. El BIS es, justamente, parte de un algoritmo usado para interpretar el EEG. Éste realiza una derivación estadística del EEG, expresando en un valor numérico de 0 (isoelectrico) a 100 (totalmente despierto).

En los últimos años se han desarrollado otros monitores de anestesia como el monitor de entropía y el monitor Narcotrend.

Las guías y recomendaciones del National Institute for Health and Care Excellence del Reino Unido, así como del Agency for Healthcare Research and Quality del Departamento de Salud de Estados Unidos recomiendan el uso del BIS, entropía o Narcotrend, en general para cualquier cirugía y principalmente para aquéllas en que el paciente tenga alto riesgo anestésico y para todas las cirugías donde se use anestesia total intravenosa.

Contar con esta monitorización, al emplear una estrategia analgésica multimodal, facilitaría multimodar durante el intraoperatorio, es decir, combinar fármacos utilizando márgenes terapéuticos más seguros, tanto de hipnóticos como de Antihiperalgésicos y Opioides que concurren a la hipnosis, logrando así una analgesia con menores efectos adversos y un adecuado plano anestésico.

- **Efectos Adversos de Fármacos y Técnicas anestésico-analgésicas**

FÁRMACOS / TÉCNICAS	VIGILANCIA EFECTOS ADVERSOS	PARÁMETROS
AINEs	Hemorragia Digestiva. Insuficiencia Renal Aguda HTA (Diclofenac).	FC, PA, Diuresis. Seguimiento clínico de signos de sangrado digestivo activo.
Opioides Puros	Depresión Respiratoria Sedación Excesiva Náuseas y Vómitos Retención Urinaria	Frecuencia Respiratoria Nivel de Sensorio FC, PA, Sat O ₂ . Diuresis
Gabapentinoides	Mareos – Sedación.	Seguimiento clínico.
Lidocaína EV	Convulsiones. Arritmias.	ECG, FC, PA, Sat O ₂ , Sensorio. Ionograma Sérico Normal.
Ketamina	Alucinaciones. HTA. Arritmias.	ECG, FC, PA, Sat O ₂ , Sensorio.
Alfa 2 Agonistas	Bradycardia Hipotensión Sedación	ECG, FC, PA, Sat O ₂ , Sensorio.

Bloqueos Neuroaxiales Continuos	Toxicidad por AL. Convulsiones - Arritmias Hematoma Peridural. Absceso Peridural.	FC, PA, Sat O ₂ , Sensorio. Pruebas de coagulación antes de remover catéter. Temperatura. Signos de infección
Morfina Neuroaxial	Depresión Respiratoria. Sedación Excesiva. Náuseas y Vómitos. Retención Urinaria. Prurito. Nistagmo. Hipotermia.	Sensorio, FR y Sat O ₂ . 1 vez por hora primeras 12h 1 vez cada 2h siguientes 12h Diuresis. Seguimiento clínico.

Es importante que

- Cuando se realice sedación en un paciente que no recibe ningún tipo de estímulo doloroso no se deberían utilizar softwares o programas endovenosos que no contemplan la asociación con un bloqueo anestésico y/o analgésico.
- Siempre, al realizar un Bloqueo Neuroaxial, se debe controlar el nivel alcanzado para descartar el compromiso de músculos respiratorios. De lo contrario se deberá controlar la ventilación del paciente.
- El bloqueo nervioso inadvertido en el lado equivocado si bien aún no está clasificado como un "Suceso Centinela" es sin duda un evento inaceptable, por lo que se requieren medidas preventivas para ayudar a reducir su incidencia. Aunque el bloqueo en un lugar incorrecto no es muy frecuente puede tener consecuencias muy serias.

"Suceso Centinela": incidente grave de seguridad del paciente en gran medida prevenible, que no debería ocurrir si se han aplicado las medidas preventivas disponibles.

"Previo al ingreso a quirófano debe marcarse el lado a bloquear"

Algunas recomendaciones de las nuevas Guías para la Práctica Anestésica.

Edición Revisada 2019. *J. Can Anesth* 2019 Jan;66(1):75-108

- Cooperación con Farmacia y la Administración del Hospital para desarrollar y reforzar políticas destinadas a minimizar errores con la medicación (especialmente que su manejo esté a cargo de personal idóneo)
- Asegurar el equipamiento adecuado para reanimación de todos los pacientes, también pediátricos (niños y lactantes) en todos los ámbitos donde éstos sean atendidos
- Hacer énfasis en la importancia de utilizar equipos y bombas de infusión apropiados y con sistemas de alarma activados para la administración de drogas endovenosas durante la anestesia
- Incorporar la capnografía para monitorizar pacientes que reciben sedación cualquiera sea su nivel de profundidad
- Incorporar la capnografía para monitorizar pacientes en las unidades de atención post-anestésica
- Importancia de la monitorización continua de los pacientes a lo largo del intraoperatorio, transporte y todas las fases del posoperatorio cuando esté clínicamente indicado.

- **Calidad de recuperación de la cirugía y la anestesia**

La calidad de recuperación post-anestesia es una medida importante del estado de salud postoperatorio temprano de los pacientes.

Una herramienta para objetivar ésta se diseñó el Score QoR-15 que proporciona una evaluación válida, extensa y, eficiente de la calidad de recuperación postoperatoria. Si bien fue desarrollado en primera instancia con la intención de ser utilizado como medida de resultados en ensayos clínicos, es un elemento muy útil para ser aplicado en los servicios quirúrgicos. Esta escala de recuperación es sensible a los cambios en el estado de salud y están estrechamente relacionados con el consumo de analgésicos, las puntuaciones de dolor, las náuseas y los vómitos y el tiempo de estancia hospitalaria.

Kleif J, Waage J, Christensen KB, et al. Systematic review of the QoR-15 score, a patient- reported outcome measure measuring quality of recovery after surgery and anaesthesia
Br J Anaesth, 120(1): 28e36 (2018)

¿En las últimas 24 horas? Respuesta varía de 0 para “Nunca” al 10 “Todo el tiempo”.

1. ¿Respira con facilidad?
2. ¿Es capaz de disfrutar la comida?
3. ¿Se siente descansado?
4. ¿Ha podido dormir bien?
5. ¿Ha podido ir al baño e higienizarse sin ayuda?
6. ¿Ha podido comunicarse con amigos o familiares?
7. ¿Ha tenido apoyo de las enfermeras o médicos del hospital?
8. ¿Ha podido retornar al trabajo o a sus actividades habituales?
9. ¿Se siente confortable y bajo control?
10. ¿Tiene sensación de bienestar?

¿En las últimas 24 horas? Respuesta varía de 10 para “Nunca” al 0 “Todo el tiempo”.

1. ¿Dolor moderado?
2. ¿Dolor severo?
3. ¿Náuseas o vómitos?

COMUNICACIÓN

Es la segunda premisa clave para lograr el éxito en un plan de Analgesia Multimodal Segura Perioperatoria. **Desde el comienzo en el consultorio con el paciente; durante el intraoperatorio con el médico cirujano interviniente; en la sala de cuidados post-anestésicos con colegas y fundamentalmente, la comunicación con el resto de los equipos tratantes, ya sea que pertenezcan a la Unidad de Cuidados Intensivos, Intermedios o a la sala general. Enfermería adquiere un rol relevante en todas las instancias; enfermería es la gran aliada.**

Un momento crucial a la hora de producirse errores en un plan de Analgesia Multimodal Perioperatoria son las "transiciones", ya sean de uno a otro fármaco, de una vía de administración a otra, o al transferir al paciente de un sector a otro y cambiar el equipo tratante o responsable. Durante todo el proceso perioperatorio es importante que existan Protocolos Analgésicos consensuados, de tratamiento, de seguridad y de traslado. Que exista comunicación fluida y clara, verbal y escrita, porque se delegará en otros lo iniciado en quirófano.

Entonces así, al uniformar conceptos y medidas de trabajo, disminuye la probabilidad de interpretaciones individuales que llevan a malos entendidos, decisiones arbitrarias de interrupción de planes establecidos que provocan brechas algésicas, incorrecta manipulación de dispositivos de infusión, y muchas otras situaciones que en definitiva colaboran para que ocurran "Errores Sanitarios".

"Comunicación, para lograr empatía con el paciente y acuerdo con el equipo de salud en la estrategia analgésica"

Comunicación clara, concisa y concreta con el paciente sobre las opciones analgésicas a las que puede acceder según la intervención que le será realizada, en la institución donde se desarrolle el acto anestésico-quirúrgico y las habilidades adquiridas del equipo actuante. Comunicación para que el paciente lea y firme informado, tranquilo y seguro con conocimiento de causa, el acta sanitaria y el consentimiento informado.

"Comunicación, para respetar la autonomía de nuestros pacientes"

Comunicación y reporte de eventos adversos en el Servicio e Institución. Desarrollar herramientas de gestión y control que permitan la vigilancia a través de indicadores, muchos de ellos "eventos centinelas" que permitirán anticiparse a eventos críticos aún mayores.

"Transformar el reporte en una herramienta de monitoreo es brindar calidad"

Lograr auditar la tarea cotidiana brinda la retroalimentación necesaria para optimizar la construcción de protocolos, estrechar la vigilancia y en definitiva conocer en profundidad los mecanismos que llevaron a que se produzca el error sanitario. La comunicación posibilita el desarrollo del juicio crítico.

"Comunicación, para evitar Daños Colaterales"

ALTO! SEGURIDAD EN ANALGESIA MULTIMODAL

- ✓ *La seguridad perioperatoria del paciente está determinada por las actitudes personales y por los hábitos de seguridad y respeto del grupo de trabajo.*
- ✓ *No basta sólo con el conocimiento y formación, es imperativo ejercitar la comunicación con el paciente, colegas, resto del equipo quirúrgico y con los médicos y personal de enfermería responsables de la sala de internación donde los pacientes cursan el postoperatorio.*
- ✓ *Todos deben hablar el mismo idioma y estar familiarizados con la estrategia analgésica, conocer el monitoreo adecuado y las pautas de alarma.*
- ✓ *Todos deben estar entrenados en la detección precoz de potenciales eventos adversos y ser capaces de responder con idoneidad.*
- ✓ *Todos deben reportar incidentes críticos, anónimamente y no punitivos.*
- ✓ *Protocolizar, ajustarse a los protocolos y formar hábitos disminuye drásticamente la posibilidad de error.*
- ✓ *Auditar regularmente y comunicar resultados al resto de la Institución.*
- ✓ *“Emplee asociaciones seguras y confiables”*
- ✓ *“Vigile continuamente al paciente mientras se encuentre bajo su intervención analgésica”*

*“Haga lo mejor que sepa, con lo mejor que tenga disponible,
para ese paciente, en esa cirugía, y en esa institución”*

BIBLIOGRAFÍA:

- Dobson G, Chow L, Flexman A, et al. **Guidelines to the Practice of Anesthesia - Revised Edition 2019**. Can J Anaesth. 2019 Jan;66(1):75-108.
- Brown EN; Pavone KJ; Naranjo M. **Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice**. AnesthAnalg. 2018 Nov;127(5):1246-1258.
- Mauermann E, et al. **Different protocols used today to achieve total opioid-free general anesthesia without locoregional blocks**. BestPractice&ResearchClinicalAnaesthesiology 31 (2017) 533e545
- Khan JS, Yousuf M, Victor JC, et al. **An estimation for an appropriate end time for an intraoperative intravenous lidocaine infusion in bowel surgery: a comparative meta-analysis**. J Clin Anesth. 2016 Feb; 28:95-104.
- Gelb AW, Morriss WW, Johnson W, Merry AF; **International Standards for a Safe Practice of Anesthesia Workgroup. World Health Organization-World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WHO-WFSA) International Standards for a Safe Practice of Anesthesia**. Can J Anaesth. 2018 May 7.
- Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, et al. **Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition)**. RegAnesthPainMed. 2018 Apr;43(3):263-309.
- Torrent A. **¿Es Útil La Dexametasona En Anestesia? Actualización 2017**. <https://anestesar.org/2017/util-la-dexametasona-anestesia-actualizacion-2017/>"<https://anestesar.org/2017/util-la-dexametasona-anestesia-actualizacion-2017/HYPERLINK> "<https://anestesar.org/2017/util-la-dexametasona-anestesia-actualizacion-2017/>"<https://anestesar.org/2017/util-la-dexametasona-anestesia-actualizacion-2017/>
- Allen K. **Dexamethasone: An All Purpose Agent?** AustrAnaesth 2007; 56-70.
- Valentin LSS, Pereira VFA, Pietrobon RS, et al. **Effect of Single Low Dose of Dexamethasone before Noncardiac and Nonneurologic Surgery and General Anesthesia on Postoperative Cognitive Dysfunction—A Phase III Double Blind, Randomized Clinical Trial**. PLoS ONE 11(5): e0152308. 2016. doi:10.1371/journal.Pone.0152308
- Bhangu A, Singh P, Fitzgerald JE, et al. **Postoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of anastomotic leak: meta-analysis of clinical and experimental studies**. World J Surg 2014;38(9):2247e57.

- Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. **Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council.** *J Pain.* 2016 Feb;17(2):131-57.
- Rawal N. **Current issues in postoperative pain management.** *Eur J Anaesthesiol.* 2016 Mar;33(3):160-71.
- Flaminia Coluzzi, Francesca Bifulco, Arturo Cuomo, et al. **The challenge of perioperative pain management in opioid-tolerant patients.** *Ther Clin Risk Manag.* 2017; 13: 1163–1173.
- Qiu H, Sun Z, Shadhiya F, et al. **The influence of dexmedetomidine on remifentanyl-induced hyperalgesia and the sex differences.** *Exp Ther Med.* 2018 Oct;16(4):3596-3602.
- **Practice Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Respiratory Depression Associated with Neuraxial Opioid Administration. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuraxial Opioids and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine.** *Anesthesiology* 3 2016, Vol.124, 535-552.
- Wojciech Weigl, Andrzej Bieryło, Monika Wielgus, et al. **Perioperative analgesia after intrathecal fentanyl and morphine or morphine alone for cesarean section: A randomized controlled study.** *Medicine (Baltimore)* 2017 Dec; 96(48): e8892.
- D. Fletcher, V. Martinez. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth* 112 (6): 991–1004 (2014)
- Adesope O, Ituk U, Habib AS. **Local anaesthetic wound infiltration for postcaesarean section analgesia. A systematic review and meta-analysis.** *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33:731–742
- Sultan P, Gutierrez M, Carvalho B. **Neuraxial morphine and respiratory depression: finding the right balance.** *Drugs.* 2011;1;71,14:1807-1819
- Gwirtz K, Young J, Byers R, et al. **The safety and efficacy of intrathecal opioid analgesia for acute postoperative pain: seven years' experience with 5969 surgical patients at Indiana University Hospital.** *AnesthAnalg.* 1999 ;88,3:599-604.

- Kai Wang, Li-jun Wang, Tong-jiu Yang; et al. ***Dexmedetomidine combined with local anesthetics in thoracic paravertebral block. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.*** Medicine (Baltimore). 2018 Nov;97(46): e13164.
- Sanchez Muñoz MC, De Kock M, Forget P. ***What is the place of clonidine in anesthesia? Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials.***J Clin Anesth.2017 May;38:140-153.
- Schwenk ES, Viscusi ER, BuvanendranA. ***Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions 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 Anesthesiologists.***Reg Anesth Pain Med. 2018 Jul;43(5):456-466.
- Feinkohl I, Winterer G, Spies CD, et al. ***Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction.***Dtsch Arztebl Int. 2017 Feb 17;114(7):110-117.
- Knollmann B, Brunton L,Hilal-Dandan R. ***Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics***, 13th Ed.
- Fernando Cerveró. ***Understanding Pain.*** MIT Pres. 1st. Ed. 2012.
- Ladha K, Patorno E, Huybrechts K. ***Variations in the Use of Perioperative Multimodal Analgesic Therapy.*** Anesthesiology 2016;125(3):535-546.
- Meißner W, Komann M, Erlenwein J, Stamer U, Scherag A. ***The Quality of Postoperative Pain Therapy in German Hospitals: The Effect of Structural and Procedural Variables.*** Deutsches Ärzteblatt International. 2017;114(10):161-167.
- Seers T, Derry Sh, Seers K, et al. ***Professionals underestimate patients´ pain: a comprehensive review.*** PAIN. 2018. 159: 5 www.painjournalonline.com
- Castiel L, Rodriguez M, Santos M. ***Corriendo el riesgo. Una introducción a los riesgos en salud.*** Ed. Universidad del Rosario. Coedición: Editora Fiocruz. 2015
- Chestnut, DH. ***En el camino hacia el profesionalismo.*** Anesthesiology 2017; 126: 780-6