

Coadyuvantes farmacológicos con efecto ahorrador de opioides en el periodo perioperatorio

B. Mugabure Bujedo^{1,2}, S. González Santos¹, A. Uría Azpiazu¹, G. Conejero Morga^{1,2} y N. González Jorrín^{1,3}

¹Servicio de Anestesiología, Reanimación y tratamiento del dolor, ²Unidad de Dolor Crónico y

³Jefe de Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del dolor. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián, España

Mugabure Bujedo B, González Santos S, Uría Azpiazu A, Conejero Morga G y González Jorrín N. Coadyuvantes farmacológicos con efecto ahorrador de opioides en el periodo perioperatorio. *Rev Soc Esp Dolor* 2018;25(5):278-290.

ABSTRACT

In the last 15 years, the interest in the postoperative recovery and rehabilitation pathways (ERAS) has increased since both doctors and managers have analyzed the times of surgical recovery and intrahospital statistics. Although the approach to reduce the length of hospital stay is multifactorial and includes management objectives for various parameters such as hemodynamics, fluid administration, ventilation, feeding, intestinal motility and early mobility, the management of postoperative pain should be an area of basic importance. Opioids are widely known to have a side effect profile that slows down hospital recovery, delaying both hospital discharge and return to functional normalcy. These side effects include decreased bowel motility, ileus, postoperative nausea and vomiting, sedation and delirium. In addition, an association has been suggested between the administration of opioids and the recurrence of cancer in the surgical oncology population, specifically breast and prostate cancer. Anesthesiologists are well positioned to influence the success of ERAS protocols for adequate pain control, having many tools at their disposal to provide opioid preservation or even free of them during the perioperative period.

This review summarizes the available evidence on pharmacological therapies to achieve a saving of perioperative opioids,

except anti-inflammatories that have a proven effect in this field, and supports the use of dexmedetomidine, clonidine, ketamine, pregabalin, lidocaine, magnesium and esmolol as non opioid adjuvants as agents within multimodal programs for the treatment of postoperative pain. Despite this, additional tests are needed to elucidate the optimal combinations of these adjuvants.

Key words: Opioid free analgesia, postoperative pain, postoperative recovery, dexmedetomidine, clonidine, ketamine, pregabalin, lidocaine, magnesium, esmolol.

RESUMEN

En los últimos 15 años, el interés en las vías de recuperación y rehabilitación postoperatorias (ERAS) ha aumentado, ya que los tiempos de recuperación quirúrgica y las estadísticas intrahospitalarias han sido analizados tanto por médicos como por gestores. Aunque el enfoque para reducir la duración de la estancia hospitalaria es multifactorial e incluye objetivos de manejo para varios parámetros como la hemodinámica, administración de fluidos, ventilación, alimentación, motilidad intestinal y movilidad precoz, el manejo del dolor postoperatorio debe ser un área de enfoque fundamental. Los opioides son ampliamente conocidos por tener un perfil de efectos secundarios que ralentiza la recuperación hospitalaria, retrasando tanto el alta hospitalaria como el retorno a la normalidad funcional. Estos efectos secundarios incluyen la disminución de la motilidad intestinal, íleo, náuseas y vómitos postoperatorios, sedación y delirio. Además, se ha sugerido una asociación entre la administración de opioides y la recurrencia del cáncer en la población de oncología quirúrgica, específicamente cáncer de mama

y próstata. Los anestesiólogos están bien posicionados para influir en el éxito de los protocolos ERAS para el control adecuado del dolor, teniendo muchas herramientas a su disposición para proporcionar preservación de opioides o incluso libres de ellos durante el periodo perioperatorio.

Esta revisión resume la evidencia disponible sobre las terapias farmacológicas para conseguir un ahorro de opioides perioperatorios, exceptuando los antiinflamatorios que tienen un efecto demostrado en este campo, y respalda el uso de dexmedetomidina, clonidina, ketamina, pregabalina, lidocaína, magnesio y esmolol como adyuvantes no-opioides dentro de programas multimodales para el tratamiento del dolor postoperatorio. A pesar de ello, se necesitan ensayos adicionales para dilucidar las combinaciones óptimas de estos adyuvantes.

Palabras clave: Analgesia libre de opioides, dolor postoperatorio, recuperación postoperatoria, dexmedetomidina, clonidina, ketamina, pregabalina, lidocaína, magnesio, esmolol.

INTRODUCCIÓN

Ante el uso generalizado de analgésicos opioides para tratar el dolor en procedimientos quirúrgicos, la adicción a los opioides y su morbilidad o mortalidad asociadas han ocupado un lugar central para la salud pública. Entre los estadounidenses, la muerte prematura de la estrella del pop Prince destacó los peligros del uso indebido y el abuso de los opioides recetados. Para los médicos de pacientes agudos, la historia subyacente tenía un problema cotidiano, como el uso indebido de sustancias recetadas previamente y que comenzó con la tolerancia a los opioides prescritos después de la cirugía ortopédica de cadera (1). Recientemente, hemos visto un aumento en los artículos de noticias y revistas médicas centrados en la epidemia de uso excesivo y abuso de opioides en los Estados Unidos. La denominada “epidemia de opiáceos” es ahora una de las principales causas de muerte accidental y las prescripciones de opioides de los médicos del ámbito perioperatorio (especialistas en dolor, cirujanos y especialistas en rehabilitación) representan una parte de los 19.000 casos descritos anuales. La alta morbilidad y mortalidad asociadas con los medicamentos opioides llevó a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), a proporcionar nuevas pautas de prescripción de opioides para los pacientes que sufren de dolor crónico. Además, pidieron encarecidamente a los médicos a tratar de forma proactiva la adicción a los opioides, al tiempo que refuerzan los enfoques basados en la evidencia para tratar el dolor de una manera racional que evite el uso indiscriminado de estos fármacos (2). Estas llamadas de nuestras agencias nacionales de salud abordan principalmente la mala gestión del dolor crónico con los opioides, y si bien se puede culpar a los prescriptores médicos de atención primaria o médicos de cuidados agudos como los ciru-

janos, nosotros, los anestesiólogos dedicados al tratamiento del dolor, también debemos responder proactivamente a este desafío nacional. Primero debemos entender nuestra contribución a la tolerancia a los opioides, el proceso que a menudo comienza durante la recuperación de la cirugía. Las vías mejoradas de recuperación después de la cirugía (ERAS) dentro de los modelos de atención ambulatoria en el hogar representan una gran oportunidad para que los anestesiólogos administren menos opioides y realicen una analgesia libre OFA (*Opioid Free Analgesia*) o reducida (*Opioid Less Anesthesia*) de estos fármacos, con el objetivo de reducir su uso en el entorno ambulatorio (3).

En una revisión sobre población estadounidense, el objetivo primario fue el nuevo uso persistente de opioides sin consumo previo, que se definió como un cumplimiento de prescripción de entre 90 y 180 días después del procedimiento quirúrgico. Un total de 36.177 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, 29.068 (80,3 %) recibieron procedimientos quirúrgicos menores y 7.109 (19,7 %) recibieron procedimientos mayores. La cohorte tenía una edad media de 44,6 años y era predominantemente femenina (23.913 [66,1 %]) y blanca (26 091 [72,1 %]). Las tasas de uso de opioides a largo plazo fueron similares entre los 2 grupos, oscilando entre 5,9 % y 6,5 %. En comparación, la incidencia en la cohorte de control no quirúrgico fue solo del 0,4 %. Los factores de riesgo asociados de forma independiente con el nuevo uso persistente de opioides incluyeron el consumo de tabaco preoperatorio (razón de posibilidades ajustada [aOR], 1,35; IC del 95 %, 1,21-1,49), trastornos por alcoholismo y abuso de sustancias (ORa, 1,34; IC del 95 %, 1,05-1,72), trastornos del estado de ánimo (aOR, 1,15; IC del 95 %, 1,01-1,30), ansiedad (aOR, 1,25; IC del 95 %, 1,10-1,42) y trastornos del dolor preoperatorios (dolor de espalda: aOR, 1,57; IC del 95 %, 1,42-1,75, dolor de cuello: aOR, 1,22, IC 95 %, 1,07-1,39, artritis: aOR, 1,56, IC 95 %, 1,40-1,73 y dolor centralizado: aOR, 1,39, IC 95 %, 1,26-1,54) (4).

Además de la anestesia regional, muchos analgésicos no opioides, que los anestesiólogos pueden administrar en el perioperatorio, reducen los requisitos postoperatorios de opioides, incluida la infiltración local y/o infusiones intravenosas de anestésicos locales, el paracetamol, los analgésicos no esteroideos, los antagonistas del N-metil-D-aspartato (ketamina), el sulfato de magnesio (SO₄Mg₂₊), los agonistas α -2 (clonidina y dexmedetomidina), los anticonvulsivantes (gabapentina y pregabalina), glucocorticoides y β -bloqueantes. Las estrategias de analgesia multimodal se basan en tratar el dolor en una variedad de receptores más allá de μ -1 y μ -2, que comúnmente son abordados por los opioides. Con una nueva filosofía, los anestesiólogos deben considerar el quirófano como un entorno único en el que podemos controlar el dolor de manera segura mediante la utilización de agentes altamente especializados administrados únicamente en este contexto (5).

Tal práctica podría disminuir la exposición de los pacientes a los opioides, reduciendo así nuestra contribución a la tolerancia que puede desarrollarse en el periodo postoperatorio temprano. Dado que los proveedores en numerosas disciplinas se sienten cómodos administrando opioides para el control del dolor postoperatorio, ¿por qué no guardar los receptores μ exclusivamente para el rescate postoperatorio inmediato? Podemos abordar el dolor usando una variedad diferente de receptores mientras los pacientes están en la sala de operaciones o recuperación postanestésica, donde los anestesiólogos pueden monitorizar y controlar de forma segura los efectos secundarios de las alternativas a los opioides. Los protocolos ERAS tienen el potencial de inculcar esta filosofía de manejo del dolor y debemos, por ello, aprovechar esta oportunidad para probar una estrategia de manejo del dolor libre de opioides (6).

MATERIAL Y MÉTODOS

En esta revisión no sistemática se examinaron los datos que describen el efecto ahorrador de opioides de los adyuvantes no opioides vía oral o parenteral, exceptuando los antiinflamatorios que tienen un efecto demostrado en este campo. Se incluyeron también la anestesia/analgesia epidural e intradural con morfina y finalmente los aditivos anestésicos locales en la anestesia regional. Esta revisión tiene como objetivo analizar ampliamente los esfuerzos de preservación de opioides en anestesiología, proporcionando una visión general, un resumen de los conocimientos actuales y una perspectiva de las futuras orientaciones para la investigación y la práctica clínica.

Cada autor realizó búsquedas independientes de literatura utilizando MEDLINE/Pubmed (hasta diciembre de 2017). Los estudios se limitaron a aquellos en inglés y que se realizaron en humanos. Se escogieron por consenso las revisiones sistemáticas con o sin metanálisis y los ensayos clínicos controlados bien diseñados.

Los términos de búsqueda incluyeron lo siguiente:

1. Analgesia postoperatoria \pm dexmedetomidina, clonidina, ketamina, amantadina, dextrometorfano, gabapentina, pregabalina, duloxetina, amitriptilina, desipramina, lidocaína, magnesio, esmolol o cafeína.
2. Analgesia regional o espinal \pm opioides, morfina, tramadol, fentanilo, buprenorfina, dexmedetomidina, clonidina, dexametasona, como adyuvantes.

Para los coadyuvantes que se han recopilado revisiones sistemáticas recientes, metanálisis o revisiones Cochrane, para los ensayos aleatorizados recientes que no se cubrieron en estas revisiones y para los agentes que no se han sometido a una combinación de datos tan sistemática como amantadina, duloxetina, antidepresivos tricíclicos (ADT), los estudios se valoraron individualmente para realizar una breve revisión narrativa.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La lógica combinación de opioides y adyuvantes no opioides se basa en la capacidad de modular sinérgicamente las vías del dolor en los targets centrales y periféricos, mejorando así la analgesia y potenciando la disminución del requerimiento de opioides, así como los efectos secundarios relacionados con los mismos. Mientras que agentes como el paracetamol (7) y los antiinflamatorios no esteroideos COX-1 o COX 2 (8,9) se usan comúnmente en la práctica clínica debido a sus efectos bien documentados en este campo, existe una gran cantidad de adyuvantes menos conocidos. El nivel de evidencia que apoya la implementación de los diferentes adyuvantes no opioides es notoriamente variable. El uso de ciertos adyuvantes para la analgesia perioperatoria está respaldado por los datos publicados, pero otros requieren una investigación continua o confirmatoria a largo plazo (10) (Tabla I).

COADYUVANTES FARMACOLÓGICOS NO AINE

Dexmedetomidina

La dexmedetomidina es un agonista del adrenergico α -2 que posee propiedades sedantes y ansiolíticas. Aunque se administra con mayor frecuencia para la sedación del paciente en unidades de cuidados intensivos y para otros procedimientos como la intubación en paciente despierto con fibra óptica, su actividad antinociceptiva central mediada por la estimulación de receptores α -2 localizados en los cuernos dorsal de la médula espinal y el locus cerúleo, lo convierte en una opción atractiva para usar como adyuvante analgésico. Una Revisión Cochrane 2016 examinó 7 ensayos controlados aleatorios (ECA) con 422 pacientes y concluyó que la dexmedetomidina (0,5-1 μ g/kg en bolo \pm infusión intraoperatoria) dio como resultado una disminución significativa en el consumo de opioides en las primeras 24 horas (11). Sin embargo, no hubo una reducción significativa en las puntuaciones de dolor. Aunque la mayoría de los estudios hasta la fecha se han centrado en la cirugía abdominal (12), los ensayos recientes parecen sugerir que la dexmedetomidina también puede conferir un efecto de preservación de opioides en el contexto de operaciones ginecológicas (13), ortopédicas (14) y neuroquirúrgicas (15).

Clonidina

La clonidina es un agonista de los receptores adrenérgicos α -2 8 veces menos selectivo para los adrenergicos α -2 que la dexmedetomidina. Se puede administrar por vía oral, transdérmica o intravenosa para modular el dolor

TABLA I
EFICACIA DE LOS DIVERSOS COADYUVANTES NO AINE EN EL CONSUMO DE OPIOIDES POSTOPERATORIOS (11-39)

<i>Fármaco coadyuvante</i>	<i>Supuesto mecanismo de acción</i>	<i>Duración / magnitud del efecto de reducción de opioides</i>
Dexmedetomidina, clonidina	Estimulación de los adrenoreceptores α -2 localizados en los cuernos dorsal de la médula espinal y el locus cerúleo	Hasta 24 h, con un efecto mayor con dexmedetomidina
Ketamina, amantadina, dextrometorfano	Disminución de la transmisión del dolor nociceptivo e inflamatorio debido al bloqueo del receptor NMDA	Hasta 40 % de preservación de opioides con ketamina, datos poco claros sobre el beneficio con amantadina, hasta 24 horas con dextrometorfano
Gabapentinoides: gabapentina, pregabalina	Disminución de la liberación de neurotransmisores excitadores (p. ej., glutamato, sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina) debido a la interacción con las subunidades α -2- δ de los canales de calcio dependientes de voltaje	La reducción del uso de opioides postoperatoriamente después de que la gabapentina probablemente haya sido sobreestimado previamente, pero aún tiene algún efecto. Hasta 24 h con pregabalina para algunos procedimientos quirúrgicos
Duloxetina	Efecto modulador en las vías de dolor inhibitorio descendente en el cerebro y la médula espinal de las vías serotoninérgicas	Hasta 48 h
Antidepresivos tricíclicos: desimipramina, amitriptilina	Supresión de la sensibilización central del dolor mediante la inhibición de la recaptación de norepinefrina y serotonina, así como el antagonismo de los canales de sodio periféricos y los receptores espinales de NMDA	Sin beneficio claro del uso
Lidocaína	Disminución de la liberación de citocinas proinflamatorias (p. ej., IL6, IL8), regulación a la baja modulada por NF-kB a nivel de ARNm e inhibición de los receptores de NMDA	Efecto positivo intraoperatorio y postoperatorio inmediato (URPA), con posible efecto mayor en procedimientos abdominales laparoscópicos
Esmolol	Bloqueo de los efectos excitadores de la señalización del dolor en el sistema nervioso central y periférico y modulación de la actividad adrenérgica central (pronociceptiva)	Efecto significativo, pero clínicamente pequeño, en consumo postoperatorio de opioides en el metanálisis de ensayos pequeños, por lo que se necesitan más estudios
Sulfato de magnesio	Antagonismo de los receptores NMDA de la médula espinal y bloqueante de los canales del Ca^{++}	El consumo de opioides disminuyó en gran medida en el grupo de magnesio sistémico en comparación con el control. Ninguno de los estudios informó toxicidad clínica relacionada con niveles séricos tóxicos de magnesio
Cafeína	Mejora de la absorción del fármaco analgésico (debido al aumento del flujo sanguíneo gástrico), reducción del aclaramiento del fármaco (debido a la disminución del flujo sanguíneo hepático), bloqueo de la señalización de adenosina pronociceptiva periférica y activación de la vía central de la noradenosina	La adición de cafeína a los analgésicos de uso común vía oral en combinación aumentó significativamente el número de pacientes que experimentaron un buen alivio del dolor (50 % durante 4-6 h)

IL: interleuquina. NF-kB: factor nuclear-kB. PACU: unidad de cuidados postanestésicos. NMDA: N-metil-d-aspartato. i.v.: intravenosa.

postquirúrgico. Un metanálisis de 19 ECA (1156 pacientes) para examinar la clonidina y la dexmedetomidina en el contexto postoperatorio concluyó que la clonidina proporciona un efecto ahorrador de opioides durante 24 horas pero en menor grado que la dexmedetomidina (16). Desde 2012, un número limitado de ensayos ha investigado la clonidina para el dolor postoperatorio y ha encontrado resultados similares (17). En resumen, la clonidina proporciona un efecto ahorrador de opioides que es menos pronunciado que el asociado con la dexmedetomidina.

Ketamina

La ketamina es un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) que se ha utilizado en el contexto del dolor crónico, oncológico, neuropático y posquirúrgico. El bloqueo del receptor NMDA supuestamente da como resultado una disminución de la transmisión nociceptiva y del dolor inflamatorio. Además, la evidencia preliminar sugiere que la ketamina también puede ejercer su efecto analgésico al interactuar con los receptores opioides μ y δ . Un artículo de revisión que analizó los datos de 39 ECA (2482 pacientes) utilizando dosis bajas de ketamina intravenosa para la analgesia postoperatoria después de una variedad de intervenciones quirúrgicas concluyó que la ketamina proporciona un 40 % de efecto ahorrador de opioides. Aunque el grado de consumo de opioides refleja la dosis de ketamina administrada, no se puede confirmar un efecto claro relacionado con la dosis. A diferencia de sus beneficios de preservación de opioides, el impacto de la ketamina en las puntuaciones de dolor postoperatorio sigue siendo ambiguo (18).

Dextrometorfano

Tradicionalmente utilizado como antitusivo, el dextrometorfano es un antagonista del receptor NMDA que se ha investigado como adyuvante analgésico para varios tipos de procedimientos quirúrgicos (por ejemplo, artroscopia de rodilla / reemplazo articular o reconstrucción, reparación de escoliosis, histerectomía, colecistectomía). King y cols. informaron en su metanálisis de 2016, de 21 ensayos, que la administración perioperatoria de dextrometorfano intramuscular (40-120 mg) y oral (30-200 mg) puede disminuir el dolor de 1 a 24 horas después de la cirugía y reducir el consumo de morfina 24 a 48 horas tras la cirugía después de una gran variedad de procedimientos (19).

Gabapentinoides (gabapentina y pregabalina)

Desarrollado inicialmente como un fármaco antiepiléptico, la gabapentina también posee propiedades analgési-

cas que supuestamente están mediadas por su interacción con las subunidades $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio voltaje-dependientes, disminuyendo la liberación de neurotransmisores excitadores. Aunque se usa comúnmente para el tratamiento del dolor neuropático crónico, la evidencia contemporánea parece apoyar su uso en el tratamiento del dolor posquirúrgico agudo. Mientras que los metanálisis previos indican que la administración perioperatoria de gabapentina se asocia con una disminución significativa en el uso de opioides postoperatorios, el grado de esta disminución puede haberse sobreestimado, como sugieren los estudios recientes que se basaron en análisis de estudios con bajo riesgo de sesgo o meta regresión en su análisis (20,21).

La pregabalina posee un perfil farmacocinético predecible en comparación con la gabapentina porque su absorción oral es extensa y proporcional a la dosis. Un metanálisis de 55 ECA (4155 pacientes) concluyó que todos los regímenes de dosificación de pregabalina proporcionaron una reducción significativa en las puntuaciones de dolor en reposo y en movimiento, así como el consumo de opioides a las 2 y 24 horas en comparación con el placebo. Curiosamente, los autores no encontraron diferencias significativas en los resultados del dolor agudo al comparar los regímenes de una sola administración preoperatoria de pregabalina (100-300 mg) a la administración posoperatoria repetida (22). Dos metanálisis posteriores también encontraron disminuciones en el consumo de opioides perioperatorios con pregabalina (23,24). En una reciente revisión sistemática se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que investigaron el tratamiento de pregabalina perioperatoria en pacientes quirúrgicos adultos. La revisión siguió la metodología Cochrane, que incluye la Evaluación de las calificaciones, el Desarrollo y la Evaluación (GRADE), y utilizó análisis secuenciales (TSA). Los resultados primarios fueron el consumo de morfina i.v. las primeras 24 horas y la incidencia de eventos adversos graves (EAG) definidos por las pautas de la buena práctica clínica de la Conferencia Internacional de Armonización. Las conclusiones se basaron principalmente en ensayos con bajo riesgo de sesgo. Se incluyeron 97 ensayos clínicos aleatorizados con 7201 pacientes. La morfina 24 h i.v. de rescate se informó en 11 ensayos, con un riesgo general bajo de sesgo, encontrando una reducción de 5,8 mg (intervalo de confianza ajustado según TSA: 3,2-8,5). Se informó la incidencia de EAG en 21 ensayos, con 55 EAG informados en 12 de estos ensayos y 22 EAG informados en 10 ensayos con un riesgo general bajo de sesgo. La odds ratio de Peto fue de 2,9 (1,2-6,8, intervalo de confianza ajustado por la TSA: 0,1-97,1). Según los ensayos con bajo riesgo de sesgo, la pregabalina puede tener un efecto mínimo de preservación de opioides, pero el riesgo de EAG parece aumentar. Sin embargo, las evaluaciones GRADE mostraron evidencia de calidad moderada a muy baja. En consecuencia, según los autores,

no se puede recomendar el uso habitual de pregabalina para el tratamiento del dolor postoperatorio debido a su baja eficacia como ahorrador de opioides (25).

Duloxetina

La duloxetina, un inhibidor oral de la recaptación de serotonina-norepinefrina, y se usa comúnmente para el tratamiento de la depresión y la ansiedad. Se cree que su efecto analgésico se deriva de un efecto modulador en las vías de dolor inhibitorio descendente en el cerebro y la médula espinal. Hasta la fecha, la evidencia publicada relacionada con el dolor posquirúrgico sugiere que la duloxetina produce un efecto ahorrador de opioides. Sin embargo, no proporciona consistentemente un alivio adicional del dolor en comparación con el placebo. En un estudio de pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla (ATR), los que recibieron 60 mg/d de duloxetina tuvieron requisitos acumulados de morfina más bajos a las 48 horas que los que recibieron placebo, pero el primero no fue superior al placebo en términos de manejo del dolor (26). De manera similar, cuando se agregó a un régimen analgésico multimodal para ATR, un tratamiento de duloxetina 60 mg/d durante 15 días no redujo el dolor relacionado con la deambulación, pero disminuyó los requerimientos de opioides en el primer día postoperatorio (27). Asimismo, un ensayo aleatorizado doble ciego encontró que dos dosis de 60 mg de duloxetina redujeron el consumo de fentanilo, 48 horas después de cirugía programada de columna, aunque las puntuaciones de dolor no difirieron significativamente durante las 48 horas entre los grupos de duloxetina y placebo (28). Los beneficios de duloxetina con preservación de opioides también se observaron a las 24 horas después de la histerectomía abdominal (29).

Lidocaína

Aunque la lidocaína se usa comúnmente para los bloqueos nerviosos neuraxiales y periféricos, también posee propiedades analgésicas adyuvantes cuando se administra por vía intravenosa. Debido a que los niveles plasmáticos son demasiado bajos para lograr un bloqueo directo de los canales de sodio, los mecanismos de acción postulados incluyen una menor liberación de citoquinas proinflamatorias (interleucina 6, interleucina 8), regulación negativa modulada por factor nuclear a nivel de ARNm e inhibición de receptores NMDA.

Una revisión Cochrane 2015 combinó los resultados de 43 ECA (1700 pacientes) que compararon lidocaína intravenosa con placebo/tratamiento y concluyó que un bolo de lidocaína (100 mg o 1-3 mg/kg) seguido de una infusión (1-5 mg/kg/h, o 2-4 mg/min) reduce significativamente

las puntuaciones de dolor de 1 a 4 horas y a las 24 horas (pero no a las 48 horas), y disminuye los requerimientos de opioides perioperatorios. Además, la lidocaína disminuye significativamente las náuseas/vómitos postoperatorios (NVPO), así como el íleo y, como resultado, puede acortar la duración de la estancia hospitalaria en aproximadamente 8 horas. Un análisis de subgrupos encontró que el alivio analgésico y el efecto ahorrador de opioides de la lidocaína son más pronunciados en pacientes sometidos a cirugía abdominal abierta y laparoscópica (30).

Esmolol

El esmolol es un bloqueador β -1 selectivo por vía intravenosa caracterizado por sus tiempos de inicio y eliminación ultracortos. De hecho, la capacidad del esmolol para alcanzar rápidamente el bloqueo β en estado estacionario lo convierte en un agente ideal para controlar la respuesta hemodinámica asociada con estímulos nocivos, tales como la intubación endotraqueal y el neumoperitoneo. Además de sus efectos simpaticolíticos, el esmolol se ha utilizado para el tratamiento del dolor posquirúrgico. Los mecanismos de acción siguen siendo especulativos e incluyen el bloqueo de los efectos excitatorios de la señalización del dolor en los sistemas nerviosos central y periférico, así como la modulación de la actividad adrenérgica central (pronociceptiva).

Un metanálisis (19 ECA, 936 pacientes) que examinó la administración de esmolol y su efecto en el dolor postoperatorio precoz concluyó que una perfusión perioperatoria de esmolol (5-500 μ g/kg/min) con o sin una dosis de carga (0,5-1 mg/kg) resultó en un menor consumo postoperatorio de opioides (5,1 mg de equivalente de morfina), una disminución del 69 % en el requerimiento opioide postoperatorio, así como una reducción del 61 % en las NVPO. La disminución en las puntuaciones de dolor postoperatorio fue estadísticamente significativa (pero clínicamente modesta), y si bien el efecto de ahorro de opioides parece prometedor, los estudios disponibles muestran importantes deficiencias metodológicas (31).

Sulfato de magnesio

El magnesio sistémico se ha utilizado para minimizar el dolor postoperatorio con resultados conflictivos mediante estudios clínicos. Se desconoce si la administración de magnesio sistémico perioperatorio puede minimizar el dolor postoperatorio. El objetivo de la investigación actual fue evaluar el efecto del magnesio sistémico en los resultados del dolor postoperatorio. Se realizó una amplia búsqueda para identificar ensayos controlados aleatorios que evaluaron los efectos del magnesio sistémico en los

resultados del dolor postoperatorio en procedimientos quirúrgicos realizados bajo anestesia general. El metanálisis se realizó utilizando un modelo de efectos aleatorios (32).

Veinte ensayos clínicos aleatorizados con 1257 pacientes fueron incluidos. La diferencia de medias ponderada (IC del 99 %) de los efectos combinados favoreció el control del magnesio para el dolor en reposo (≤ 4 h, $-0,74$ [$-1,08$ a $-0,48$], 24 h, $-0,36$ [$-0,63$ a $-0,09$]) y con movimiento a las 24 h, $-0,73$ ($-1,37$ a $-0,1$). El consumo de opioides disminuyó en gran medida en el grupo de magnesio sistémico en comparación con el control, una diferencia de medias ponderada (IC del 99 %) de $-10,52$ ($-13,50$ a $-7,54$) mg equivalentes de morfina i.v. En algunos análisis se observó una heterogeneidad significativa, pero podría explicarse en parte por la administración intraoperatoria de magnesio única en comparación con la administración intraoperatoria y postoperatoria en otros estudios. Ninguno de los estudios informó toxicidad clínica relacionada con niveles séricos tóxicos de magnesio. La principal conclusión fue que la administración sistémica de magnesio perioperatorio reduce el dolor postoperatorio y el consumo de opioides de rescate. Por lo tanto, la administración de magnesio debería considerarse como una estrategia para mitigar el dolor postoperatorio en pacientes quirúrgicos.

Otros coadyuvantes

La **amantadina** es un antagonista no competitivo del receptor NMDA que se supone disminuye la sensibilización central postoperatoria, la tolerancia aguda a los opioides y la hiperalgesia inducida por opioides. En resumen, los beneficios clínicos de la amantadina adyuvante siguen siendo ambiguos. Las posibles explicaciones de los resultados contradictorios encontrados en la literatura incluyen el modo de administración (oral 50-200 mg/día *versus* 200 mg vía intravenosa), el régimen de dosificación (dosis única frente a la repetida), así como la naturaleza del procedimiento quirúrgico (33-35).

Los **antidepresivos tricíclicos (ADT)** ejercen su efecto analgésico al suprimir la sensibilización central del dolor mediante la inhibición de la recaptación de norepinefrina y serotonina, así como el antagonismo de los canales de sodio periféricos y los receptores NMDA espinales. Aunque los ATC desempeñan un papel integral en el tratamiento de las afecciones del dolor crónico, la evidencia que apoya su uso para el dolor postoperatorio sigue siendo escasa y ambigua. Hasta la fecha, se han investigado 2 ADT orales (amitriptilina y desipramina) en el contexto del dolor posquirúrgico. En resumen, la evidencia limitada y contradictoria actualmente no respalda su uso rutinario para el tratamiento del dolor postoperatorio (36-38).

La **cafeína** es una metilxantina principalmente conocida por su efecto estimulante sobre el sistema nervioso central.

Aunque la cafeína ha demostrado propiedades analgésicas intrínsecas a dosis muy altas (es decir, 50 mg/kg) en roedores, es más comúnmente utilizada como adyuvante analgésico en humanos, a menudo combinada con agentes como paracetamol, ibuprofeno y aspirina. Los mecanismos de acción propuestos incluyen una mejor absorción del fármaco debido al aumento del flujo sanguíneo gástrico, la reducción del aclaramiento del fármaco debido a la disminución del flujo sanguíneo hepático, bloqueo de la señalización de adenosina pronociceptiva periférica y activación de la vía central de noradenosina. Múltiples estudios han comparado analgésicos orales con cafeína a la misma dosis de analgésicos sin cafeína con resultados contradictorios. Una revisión Cochrane (20 ECA, 4262 pacientes) concluyó que la adición de cafeína (100-130 mg) a una dosis estándar de analgésicos comúnmente usados, resultó en un aumento modesto pero significativo en la proporción de pacientes que experimentan un buen alivio del dolor (definido como 50 % del máximo durante 4-6 horas) con un número necesario para tratar NNT de 14 (39).

TÉCNICAS REGIONALES

Existe una gran cantidad de datos publicados que analizan el uso de anestésicos regionales y técnicas analgésicas para mejorar el dolor perioperatorio y disminuir la necesidad y el uso de opioides. En comparación con la anestesia general (AG), el uso de bloques regionales (tanto periféricos como neuraxiales) se asocia con una mejor analgesia perioperatoria y una disminución del uso de opioides. Varios metanálisis y revisiones sistemáticas de la literatura disponible demuestran consistentemente que el uso de bloques de nervios periféricos en multitud de localizaciones (extremidad superior e inferior, bloqueo paravertebral, bloqueo pectoral, bloqueo del plano de los transversos etc.), disminuye el uso de opioides en una multitud de procedimientos quirúrgicos (40,41). Por ese motivo no pasaremos a describirlos con detalle, pero sí describiremos a continuación los fármacos coadyuvantes útiles por estos abordajes y, por tanto, recomendados para su uso en solitario o añadidos a los anestésicos locales. Asimismo, describiremos la utilidad de la morfina neuraxial en el ahorro de opioides sistémicos en el periodo postoperatorio.

Coadyuvantes opioides en analgesia neuraxial (epidural o intradural)

De forma similar a los bloqueos nerviosos periféricos, el uso de anestesia neuraxial se asocia con una disminución del uso de opioides perioperatorios. Los bloqueos epidurales con anestésicos locales u opioides hidrófilos intratecales (morfina) pueden asociarse con una disminución del

uso de opioides postoperatorios en comparación con los pacientes sin bloqueo neuraxial. En un metanálisis de 15 ECA en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria, los pacientes que recibieron analgesia epidural torácica o analgesia intratecal tuvieron una disminución significativa en el uso sistémico de morfina de rescate en 11 mg (42). En un ECA que comparó morfina neuraxial intraoperatoria con AG para pacientes sometidos a histerectomía, el consumo de opioides postoperatorios y las puntuaciones de dolor fueron más altos en el grupo AG y hubo una relación lineal inversa entre el consumo de morfina intravenosa y la calidad de recuperación postoperatoria a las 24 horas (43). Un metanálisis actualizado recientemente incluyó 1498 pacientes de 15 ensayos y encontró que las técnicas epidurales añadidas a la AG para las cirugías de reparación de aneurisma aórtico abdominal por laparotomía, demostraron una disminución en las puntuaciones de dolor de EVA, aunque no se presentaron datos sobre el uso de opioides (44). En pacientes con ATR, un estudio que comparó los bloqueos intrarticulares realizados por los cirujanos con la analgesia epidural controlada por el paciente mostró puntuaciones de dolor significativamente más bajas, consumo de opioides e índice de náuseas, vómitos y prurito inferiores en el grupo epidural (45). Finalmente, el uso de morfina neuraxial (intratecal y epidural) ha demostrado que disminuye el consumo de opioides sistémicos perioperatorios en una variedad de procedimientos torácicos y abdominales (46). En un metanálisis sobre pacientes sometidos a cirugía mayor, se incluyeron 27 ECA en el que 645 pacientes recibieron morfina intratecal preoperatoria, entre 100 y 4.000 µg. Los resultados fueron concluyentes y los pacientes que recibieron morfina intratecal (*versus* no morfina intratecal) utilizaron significativamente menos opioides perioperatorios (DM ponderado, -16,9 mg) (47). Un metanálisis de 10 ECA en pacientes con parto por cesárea indicó que la administración de morfina epidural (en comparación con la analgesia opioide sistémica) se asoció con una disminución de las puntuaciones de dolor y de morfina de rescate postoperatoria durante las primeras 24 horas (48). En pacientes sometidos a cirugía de artrodesis de columna vertebral, un metanálisis de 8 ECA con 393 pacientes encontró que aquellos que recibieron morfina intratecal tenían una puntuación de dolor y consumo de morfina significativamente más bajos en las primeras 24 horas postoperatorias que los controles (49). Finalmente, el uso de analgesia epidural como parte de una vía de recuperación mejorada después de la cirugía (ERAS) también puede disminuir el uso de opioides perioperatorios. Un estudio sobre 180 pacientes consecutivos sometidos a hepatectomía abierta fueron manejados con estrategias tradicionales de atención postoperatoria o a través de una vía ERAS. Aquellos que formaron parte de la vía ERAS utilizaron significativamente menos morfina a las 24 horas (mediana, 10,0 frente a 116,0 mg), 48 horas

(mediana, 10,1 frente a 85,4 mg) y 72 horas (mediana, 2,5 frente a 60,0 mg). Los pacientes que tuvieron una epidural como parte de su vía ERAS utilizaron incluso menos a las 24 horas (mediana, 2,7 vs. 65,0 mg) y 48 horas (mediana, 8,0 frente a 50,0 mg) pero no a las 72 horas (50).

La administración de opioides espinales es una excelente opción para separar los efectos analgésicos deseables de los efectos secundarios esperados que limitan la dosis para mejorar la analgesia postoperatoria. Por lo tanto, los médicos deben identificar mejor los opioides específicos o las dosis y vías de administración adecuadas que resultan en un sitio de acción principalmente espinal. Los avances recientes en la biodisponibilidad de opioides espinales, basados en ensayos en animales y humanos, respaldan la teoría de que la biodisponibilidad es inversamente proporcional a la solubilidad lipídica del fármaco, que es más alta en opioides hidrófilos como morfina, diamorfina e hidromorfona que los lipofílicos como buprenorfina, alfentanilo, fentanilo y sufentanil. Los resultados obtenidos de los metanálisis se consideran el nivel más alto de evidencia y respaldan el uso especialmente de morfina neuraxial. Sin embargo, es un hecho que los estudios sobre el tratamiento del dolor postoperatorio deben explorar la heterogeneidad de la cirugía clínica para mejorar el resultado del paciente. Esta observación obliga a los médicos a definir la dosis para un procedimiento específico, y una guía práctica basada en cada cirugía. También se necesita un protocolo de vigilancia para lograr una buena analgesia postoperatoria en términos de eficacia y seguridad (51).

Aditivos útiles añadidos a los anestésicos locales en los bloqueos de plexos

Los beneficios analgésicos para ahorrar opioides de los bloqueos nerviosos neuraxiales y periféricos pueden prolongarse con el uso de catéteres permanentes y/o la adición de medicamentos adyuvantes. El uso hospitalario de infusiones de anestésico local perineural continuo ha mostrado efectos de preservación de opioides en comparación con las inyecciones individuales de anestésico local (52). Algunos centros han tenido éxito al prolongar la analgesia y limitar el uso de opioides al dar de alta a los pacientes con catéteres nerviosos periféricos ambulatorios. Sin embargo, su uso se ha asociado con una gran carga de soporte clínico, fallos del catéter y altas retrasadas o reingresos (53-59). Se ha demostrado que varios adyuvantes anestésicos locales prolongan eficazmente la analgesia a partir de bloqueos nerviosos periféricos de bolo único, con efectos asociados de ahorro de opioides. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, si bien varios de estos agentes se han estudiado extensamente y se usan comúnmente fuera de indicación de ficha técnica, como "off-label", ninguno ha sido aprobado para uso perineu-

ral por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Debido a que la mayoría de los coadyuvantes de interés no tienen patente, es poco probable que las compañías farmacéuticas presionen para obtener la aprobación de la FDA para incluirlos en ficha técnica debido a la falta de incentivos financieros (60).

Dexametasona

Un metanálisis reciente reveló que los bloqueos del plexo braquial suplementados con 4 a 10 mg de dexametasona perineural duran aproximadamente 2 veces más que los bloques con anestesia local solos. Los datos no respaldan una reducción en el uso de opioides durante 72 horas, que puede no ser sorprendente, dado que la duración promedio del bloqueo para un anestésico local de acción prolongada más dexametasona fue de aproximadamente 22 horas (61). Sorprendentemente, Liu y cols. (62) demostraron que dosis tan bajas como 1, 2 y 4 mg de dexametasona perineural también prolongaban los efectos analgésicos de bupivacaína de 12 a 22 h en un abordaje supraclavicular del plexo braquial. Varios estudios han concluido que la dexametasona i.v. a dosis altas (8 a 10 mg) puede prolongar los bloqueos nerviosos periféricos con una eficacia similar a la dexametasona perineural (63-65). Sin embargo, un metanálisis reciente encontró que la administración de dexametasona perineural aumenta la duración del bloqueo en comparación con la administración intravenosa, con un efecto de ahorro de opioides pequeño pero significativo (7,1 mg de equivalentes de morfina oral [intervalo de confianza del 95 %, 0,74-13,5 mg]) a las 24 horas (66). Aunque siguen existiendo preocupaciones teóricas con respecto al potencial de la neurotoxicidad con dexametasona, estudios recientes *in vivo* en animales a dosis clínicamente relevantes no respaldan esta hipótesis y, de hecho, demuestran un posible efecto neuroprotector (67,68).

Finalmente, en una reciente revisión Cochrane en 2017 se concluyó que la evidencia de baja a moderada calidad sugiere que cuando se usa como adyuvante del bloqueo del nervio periférico en la cirugía de la extremidad superior, tanto la dexametasona perineural como la intravenosa pueden prolongar la duración del bloqueo sensorial y son efectivas para reducir la intensidad del dolor postoperatorio y el consumo de opioides. Sin embargo, no hay pruebas suficientes para determinar la efectividad de la dexametasona como coadyuvante del bloqueo del nervio periférico en las cirugías de la extremidad inferior y no hay estudios en los niños. Es posible que los resultados de esta revisión no se puedan aplicar a los participantes con riesgo de eventos adversos relacionados con la dexametasona para quienes los ensayos clínicos probablemente no sean seguros. Los nueve ensayos en curso registrados en ClinicalTrials.gov pueden cambiar los resultados de esta revisión (69).

α -agonistas

El α -agonista clonidina ha establecido eficacia como adyuvante para prolongar los bloqueos nerviosos periféricos; sin embargo, su uso está limitado por efectos secundarios que incluyen hipotensión, síncope y bradicardia (70). La dexmedetomidina es un agonista α desarrollado más recientemente con efectos analgésicos y ahorradores de opioides y que se ha convertido en un agente de interés para la prolongación del bloqueo del nervio periférico. Dos metanálisis recientes resumen la literatura sobre los efectos de la dexmedetomidina perineural. Vorobeichik y cols. (71) encontraron que la dexmedetomidina aumenta el bloqueo sensorial y la analgesia en > 55 % y tiene efectos ahorradores de opioides. Sin embargo, El-Boghdadly y cols. (72) demostraron que, si bien la dexmedetomidina mejora la duración del bloqueo sensorial y analgésico en comparación con la clonidina, también tiene efectos bradicárdicos y sedantes más pronunciados (aunque transitorios). Es de destacar que hay algunos estudios de que la dexmedetomidina i.v. puede ser tan efectiva como la perineural para prolongar la analgesia y reducir el consumo de opioides en el período postoperatorio temprano (73).

Opioides

Los opioides perineurales también se han explorado como adyuvantes potencialmente útiles del bloqueo del nervio perineural. La morfina, el fentanilo y el tramadol no pueden recomendarse debido a la sedación secundaria (60). Por el contrario, la buprenorfina perineural ha demostrado consistentemente que proporciona una prolongación significativa de la analgesia. Varios de estos estudios también han demostrado un efecto ahorrador de opioides, algunos de más de 24 horas. Estos beneficios deben considerarse en el contexto de mayores tasas de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO), y su uso solo debe considerarse en el contexto de máxima profilaxis antiemética.

En un reciente metanálisis se incluyeron 13 ECA (685 pacientes). Los participantes tratados con buprenorfina perineural combinados con anestésico local mostraron una analgesia de mayor duración en comparación con los que recibieron anestesia local solos [diferencia de medias 8,64 h, intervalo de confianza (IC) del 95 % (6,44 a 10,85); $p < 0,01$]. Sin embargo, el grupo de buprenorfina tuvo un riesgo relativo (RR) significativamente mayor para NVPO [RR 5,0, IC del 95 % (1,12 a 22,27); $p = 0,03$]. La administración perineural de buprenorfina proporcionó una duración más prolongada de la analgesia que una aplicación intramuscular [diferencia de medias 6,87 h, IC del 95 % (4,02 a 9,71); $p < 0,01$] sin evidencia de una diferencia en la incidencia de NVPO entre los modos de administración [RR 0,76, IC 95 % (0,28 a 2,03); $p = 0,58$].

Este metanálisis reveló que la adición de buprenorfina a un bloqueo nervioso periférico anestésico local prolonga la analgesia postoperatoria durante aproximadamente 8 h, pero aumenta significativamente el riesgo de NVPO. La administración perineural es más efectiva que la aplicación sistémica, pero se asocia con un riesgo similar de NVPO. Sin embargo, estos resultados fueron influenciados por la heterogeneidad, por lo que se necesitan ensayos adicionales (especialmente comparaciones directas) en el futuro (74).

En resumen, el uso de dexametasona, dexmedetomidina o buprenorfina como adyuvantes del bloqueo del nervio periférico puede prolongar la analgesia postoperatoria con efectos ahorradores de opioides en las primeras 24-72 horas después de la cirugía (Tabla II). Sin embargo, el uso de opioides de rescate no se informa universalmente en los estudios de adyuvantes perineurales y, según nuestro conocimiento, no se ha examinado como resultado primario. Todavía no se ha estudiado la duración real de los efectos iniciales en la reducción de opioides y cómo afectan al riesgo de uso y abuso de estos fármacos a largo plazo, y probablemente dependa de múltiples factores, como la duración prevista del dolor después de la cirugía, la educación del paciente y las prácticas de prescripción al alta. En determinados grupos de pacientes, el uso de opioides puede ser completamente evitable con el uso apropiado de bloqueos nerviosos de acción prolongada y adyuvantes efectivos.

CONCLUSIONES

Además de mejorar potencialmente los resultados del paciente, el uso de medicamentos adyuvantes no opioi-

des y anestesia regional, incluidos los bloqueos nerviosos periféricos y neuraxiales, puede ser una parte integral de una estrategia perioperatoria para disminuir el consumo y quizás, disminuir el riesgo de abuso y adicción posteriores a los opioides. Los anestesiólogos han estado a la vanguardia de la investigación que aborda los desafíos anteriores, desarrollando, explorando y refinando terapias primarias, medicamentos adyuvantes, anestesia regional y técnicas de analgesia, aditivos anestésicos locales, acupuntura y otras terapias alternativas, y obviamente, varias combinaciones de las anteriores (75).

Una estrategia de OFA dentro de un programa ERAS proporciona una oportunidad para reducir el dolor posquirúrgico crónico, frecuente y a menudo debilitante y disminuir la dependencia potencial de opioides asociada a él, mientras que proporciona beneficios a corto y largo plazo a los pacientes. En el periodo postoperatorio inmediato, una estrategia OFA beneficiará a los pacientes al reducir la incidencia de vómitos, íleo y delirio, lo que permitiría una alimentación y un retorno más tempranos a su domicilio y alta precoz del hospital. Una reducción de la incidencia de hiperalgesia postoperatoria actualmente estimada en un 3,1-7,7 % es otro beneficio intermedio potencial de OFA. La reducción de la exposición a opioides proporcionaría vías adicionales para eludir la tolerancia y reducir potencialmente la recurrencia del cáncer en pacientes oncológicos (75). Con respecto al dolor a largo plazo o el uso de opioides y los resultados funcionales, la mayor parte de la literatura describe los resultados analgésicos en las primeras 24 a 48 horas después de la cirugía. Existe evidencia de que el dolor agudo más severo puede causar dolor crónico y que incluso cirugías de riesgo relativamente bajo

TABLA II
EFECTO DE LOS FÁRMACOS COADYUVANTES MÁS COMUNES SOBRE LA DURACIÓN DE LA ANALGESIA A PARTIR DE LOS BLOQUES DE NERVIOS PERIFÉRICOS O NEURAXIALES (40-74)

<i>Fármaco coadyuvante</i>	<i>Prolongación de la analgesia/bloqueo sensorial</i>	<i>Efectos secundarios</i>
Morfina	Gran eficacia tras su administración epidural o intradural durante 24 h. Poca evidencia de prolongación bloqueo sensorial nervios periféricos	NVPO, prurito. Depresión respiratoria tardía (6-12 h) tras administración neuraxial
Fentanilo	Efecto de corta duración vía neuraxial 2-4 h	Náuseas, prurito, mareos
Tramadol	Poca evidencia de prolongación de efecto analgésico	NVPO
Buprenorfina	Evidencia clara en bloqueos nerviosos periféricos durante 6-15 h	NVPO
Clonidina	Evidencia clara en bloqueos nerviosos periféricos durante 3-6 h	Hipotensión, bradicardia, sedación
Dexmedetomidina	Duración de efecto 1-8 h	Bradicardia
Dexametasona	Evidencia clara en bloqueo del nervio periférico en la cirugía de la extremidad superior durante 12-21 h	Neurotoxicidad en entredicho

NVPO: náuseas/vómitos postoperatorios.

pueden conducir al uso de opioides a largo plazo, pero el seguimiento en este periodo en pacientes que reciben una o múltiples modalidades analgésicas conservadoras de opioides sigue siendo poco estudiado (10).

En resumen, aunque la evidencia disponible respalda el uso de dexmedetomidina, clonidina, ketamina, pregabalina, lidocaína y esmolol como adyuvantes no opioides como agente único para el tratamiento del dolor postoperatorio, se necesitan ensayos adicionales para dilucidar las combinaciones óptimas de estos adyuvantes y sus vías de administración. La morfina epidural o intradural, administrada previamente a la cirugía mayor, también presenta un efecto claro ahorrador de opioides de rescate, pero con un mayor índice de efectos adversos y necesita un protocolo estricto de vigilancia. Además, diferentes procedimientos quirúrgicos pueden provocar diferentes patrones de trauma somático y visceral. Por lo tanto, el mejor adyuvante para cada tipo de cirugía también requiere una investigación adicional. Los ensayos futuros también deberían intentar elucidar el papel real de los coadyuvantes en pacientes que reciben bloqueos neuraxiales y periféricos como parte de un régimen de dolor multimodal.

BIBLIOGRAFÍA

- Califf RM, Woodcock J, Ostroff S. A proactive response to prescription opioid abuse. *N Engl J Med* 2016;374(15):1480-5. DOI: 10.1056/NEJMs1601307.
- Lipman AG. The opioid abuse blame game. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2016;30(1):2-3. DOI: 10.3109/15360288.2015.1137379.
- Cata JP, Bugada D, De Andrés J. Opioid less perioperative care. *Minerva Anesthesiol* 2017;83(3):315-20. DOI: 10.23736/S0375-9393.16.11698-0.
- Brummett CM, Waljee JF, Goesling J, Moser S, Lin P, Englesbe MJ, et al. New Persistent Opioid Use After Minor and Major Surgical Procedures in US Adults. *JAMA Surg* 2017;152(6):e170504. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0504.
- Zaccagnino MP, Bader AM, Sang CN, Correll DJ. The perioperative surgical home: a new role for the acute pain service. *Anesth Analg* 2017;125(4):1394-402. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002165.
- Tan M, Law LS, Gan TJ. Optimizing pain management to facilitate enhanced recovery after surgery pathways. *Can J Anesth* 2015;62(2):203-18. DOI: 10.1007/s12630-014-0275-x.
- McNicol ED, Ferguson MC, Haroutounian S, Carr DB, Schumann R. Single dose intravenous paracetamol or intravenous propacetamol for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD007126. DOI: 10.1002/14651858.CD007126.
- Gupta A, Bah M. NSAIDs in the treatment of postoperative pain. *Curr Pain Headache Rep* 2016;20(11):62.
- Khan JS, Margarido C, Devereaux PJ, Clarke H, McLellan A, Choi S. Preoperative celecoxib in noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Anaesthesiol* 2016;33(3):204-14. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000346.
- Kumar K, Kirksey MA, Duong S, Wu CL. A Review of Opioid-Sparing Modalities in Perioperative Pain Management: Methods to Decrease Opioid Use Postoperatively. *Anesth Analg* 2017;125(5):1749-60. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002497.
- Jessen Lundorf L, Korvenius Nedergaard H, Møller AM. Perioperative dexmedetomidine for acute pain after abdominal surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD010358. DOI: 10.1002/14651858.CD010358.pub2.
- Ge DJ, Qi B, Tang G, Li JY. Intraoperative dexmedetomidine promotes postoperative analgesia and recovery in patients after abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized clinical trial. *Sci Rep* 2016;6:21514. DOI: 10.1038/srep21514.
- Chan IA, Maslany JG, Gorman KJ, O'Brien JM, McKay WP. Dexmedetomidine during total knee arthroplasty performed under spinal anesthesia decreases opioid use: a randomized controlled trial. *Can J Anaesth* 2016;63(5):569-76. DOI: 10.1007/s12630-016-0597-y.
- Garg N, Panda NB, Gandhi KA, Bhagat H, Batra YK, Grover VK, et al. Comparison of small dose ketamine and dexmedetomidine infusion for postoperative analgesia in spine surgery – a prospective randomized double-blind placebo controlled study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2016;28(1):27-31. DOI: 10.1097/ANA.000000000000193.
- Song J, Ji Q, Sun Q, Gao T, Liu K, Li L. The opioid-sparing effect of intraoperative dexmedetomidine infusion after craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2016;28(1):14-20. DOI: 10.1097/ANA.000000000000190.
- Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of perioperative systemic α_2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2012;116(6):1312-22. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31825681cb.
- Behdad S, Ayatollahi V, Yazdi AG, Mortazavizadeh A, Niknam F. Effect of oral low dose clonidine premedication on postoperative pain in patients undergoing abdominal hysterectomy: a randomized placebo controlled clinical trial. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2013;117(4):934-41.
- Jouguelet-Lacoste J, La Colla L, Schilling D, Chelly JE. The use of intravenous infusion or single dose of low-dose ketamine for postoperative analgesia: a review of the current literature. *Pain Med* 2015;16(2):383-403. DOI: 10.1111/pme.12619.
- King MR, Ladha KS, Gelineau AM, Anderson TA. Perioperative dextromethorphan as an adjunct for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2016;124(3):696-705. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000950.
- Fabritius ML, Geisler A, Petersen PL, Nikolajsen L, Hansen MS, Kontinen V, et al. Gabapentin for postoperative pain management – a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016;60(9):1188-208. DOI: 10.1111/aas.12766.
- Doleman B, Heinink TP, Read DJ, Faleiro RJ, Lund JN, Williams JP. A systematic review and meta-regression analysis of prophylactic gabapentin for postoperative pain. *Anaesthesia* 2015;70(10):1186-204. DOI: 10.1111/anae.13179.
- Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2015;114(1):10-31. DOI: 10.1093/bja/aeu293.
- Lam DM, Choi SW, Wong SS, Irwin MG, Cheung CW. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain under different surgical categories: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(46):e1944. DOI: 10.1097/MD.0000000000001944.

24. Eipe N, Penning J, Yazdi F, Mallick R, Turner L, Ahmadzai N, et al. Perioperative use of pregabalin for acute pain—a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2015;156(7):1284-300. doi: 10.1097/j.pain.000000000000173.
25. Fabritius ML, Strøm C, Koyuncu S, Jæger P, Petersen PL, Geisler A, et al. Benefit and harm of pregabalin in acute pain treatment: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *Br J Anaesth* 2017;119(4):775-91. DOI: 10.1093/bja/aex227.
26. Ho KY, Tay W, Yeo MC, Liu H, Yeo SJ, Chia SL, et al. Duloxetine reduces morphine requirements after knee replacement surgery. *Br J Anaesth* 2010;105(3):371-6. DOI: 10.1093/bja/aeq158.
27. YaDeau JT, Brummett CM, Mayman DJ, Lin Y, Goytizolo EA, Padgett DE, et al. Duloxetine and subacute pain after knee arthroplasty when added to a multimodal analgesic regimen: a randomized, placebo-controlled, triple-blinded trial. *Anesthesiology* 2016;125(3):561-72. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001228.
28. Bedin A, Caldart Bedin RA, Vieira JE, Ashmawi HA. Duloxetine as an analgesic reduces opioid consumption after spine surgery: a randomized, double-blind, controlled study. *Clin J Pain* 2017;33(10):865-9. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000471.
29. Castro-Alves LJ, Oliveira de Medeiros AC, Neves SP, Carneiro de Albuquerque CL, Modolo NS, De Azevedo VL, et al. Perioperative duloxetine to improve postoperative recovery after abdominal hysterectomy: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2016;122(1):98-104. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000971.
30. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD009642. DOI: 10.1002/14651858.CD009642.pub2.
31. Watts R, Thiruvengatarajan V, Calvert M, Newcombe G, van Wijk RM. The effect of perioperative esmolol on early postoperative pain: a systematic review and meta analysis. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2017;33(1):28-39. DOI: 10.4103/0970-9185.202182.
32. De Oliveira GS Jr, Castro-Alves LJ, Khan JH, McCarthy RJ. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2013;119(1):178-90. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318297630d.
33. Snijdelaar DG, Koren G, Katz J. Effects of perioperative oral amantadine on postoperative pain and morphine consumption in patients after radical prostatectomy: results of a preliminary study. *Anesthesiology* 2004;100(1):134-41.
34. Bujak-Gizycka B, Kačka K, Suski M, Olszanecki R, Madej J, Dobrogowski J, et al. Beneficial effect of amantadine on postoperative pain reduction and consumption of morphine in patients subjected to elective spine surgery. *Pain Med* 2012;13(3):459-65. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2011.01321.x.
35. Gottschalk A, Schroeder F, Ufer M, Oncü A, Buerkle H, Standl T. Amantadine, a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, does not enhance postoperative analgesia in women undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2001;93(1):192-6.
36. Max MB, Zeigler D, Shoaf SE, Craig E, Benjamin J, Li SH, et al. Effects of a single oral dose of desipramine on postoperative morphine analgesia. *J Pain Symptom Manage* 1992;7(8):454-62.
37. Vahedi P, Salehpoor F, Aghamohammadi D, Vahedi Y. Single dose preemptive amitriptyline reduces postoperative neuropathic pain after lumbar laminectomy and discectomy: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Neurosurg Q* 2010;20:151-8.
38. Kerrick JM, Fine PG, Lipman AG, Love G. Low-dose amitriptyline as an adjunct to opioids for postoperative orthopedic pain: a placebo-controlled trial. *Pain*. 1993;52(3):325-30.
39. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(12):CD009281. DOI: 10.1002/14651858.CD009281.pub3.
40. Richman JM, Liu SS, Courpas G, Wong R, Rowlingson AJ, McGready J, et al. Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. *Anesth Analg* 2006;102(1):248-57.
41. Liu SS, Strotbeck WM, Richman JM, Wu CL. A comparison of regional versus general anesthesia for ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2005;101(6):1634-42.
42. Liu SS, Block BM, Wu CL. Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology* 2004;101(1):153-61.
43. Castro-Alves LJ, De Azevedo VL, De Freitas Braga TF, Goncalves AC, De Oliveira GS Jr. The effect of neuraxial versus general anesthesia techniques on postoperative quality of recovery and analgesia after abdominal hysterectomy: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2011;113(6):1480-6. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182334d8b.
44. Guay J, Kopp S. Epidural pain relief versus systemic opioid- based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Sys Rev* 2016;(1):CD005059. DOI: 10.1002/14651858.CD005059.pub4.
45. Jules-Elysee KM, Goon AK, Westrich GH, Padgett DE, Mayman DJ, Ranawat AS, et al. Patient-controlled epidural analgesia or multimodal pain regimen with periarticular injection after total hip arthroplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97(10):789-98. DOI: 10.2106/JBJS.N.00698.
46. Bujedo BM, Santos SG, Azpiazu AU. A review of epidural and intrathecal opioids used in the management of postoperative pain. *J Opioid Manag* 2012;8(3):177-92. DOI: 10.5055/jom.2012.0114
47. Meylan N, Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: meta analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2009;102(2):156-67. DOI: 10.1093/bja/aen368.
48. Bonnet MP, Mignon A, Mazoit JX, Ozier Y, Marret E. Analgesic efficacy and adverse effects of epidural morphine compared to parenteral opioids after elective caesarean section: a systematic review. *Eur J Pain* 2010;14(9):894.e1-894.e9. DOI: 10.1016/j.ejpain.2010.03.003.
49. Pendi A, Acosta FL, Tuchman A, Movahedi R, Sivasundaram L, Arif I, et al. Intrathecal morphine in spine surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Spine (Phila Pa 1976)* 2017;42(12):E740-E747. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002198.
50. Grant MC, Sommer PM, He C, Li S, Page AJ, Stone AB, et al. Preserved analgesia with reduction in opioids through the use of an acute pain protocol in enhanced recovery after surgery for open hepatectomy. *Reg Anesth Pain Med* 2017;42(4):451-7. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000615.

51. Bujedo BM. Current evidence for spinal opioid selection in postoperative pain. *Korean J Pain* 2014;27(3):200-9. DOI: 10.3344/kjp.2014.27.3.200.
52. Bingham AE, Fu R, Horn JL, Abrahams MS. Continuous peripheral nerve block compared with single-injection peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37(6):583-94. DOI: 10.1097/AAP.0b013e31826c351b.
53. Hanson NA, Lee PH, Yuan SC, Choi DS, Allen CJ, Auyong DB. Continuous ambulatory adductor canal catheters for patients undergoing knee arthroplasty surgery. *J Clin Anesth* 2016;35:190-4. DOI: 10.1016/j.jclinane.2016.07.022.
54. Saporito A, Sturini E, Borgeat A, Aguirre J. The effect of continuous popliteal sciatic nerve block on unplanned post-operative visits and readmissions after foot surgery – a randomized, controlled study comparing day-care and inpatient management. *Anaesthesia* 2014;69(11):1197-205. DOI: 10.1111/anae.12710.
55. Ilfeld BM, Mariano ER, Girard PJ, Loland VJ, Meyer RS, Donovan JF, et al. A multicenter, randomized, triple-masked, placebo-controlled trial of the effect of ambulatory continuous femoral nerve blocks on discharge-readiness following total knee arthroplasty in patients on general orthopaedic wards. *Pain* 2010;150(3):477-84. DOI: 10.1016/j.pain.2010.05.028.
56. Dadure C, Bringuier S, Raux O, Rochette A, Troncin R, Canaud N, et al. Continuous peripheral nerve blocks for postoperative analgesia in children: feasibility and side effects in a cohort study of 339 catheters. *Can J Anaesth* 2009;56(11):843-50. DOI: 10.1007/s12630-009-9169-8.
57. Ahsan ZS, Carvalho B, Yao J. Incidence of failure of continuous peripheral nerve catheters for postoperative analgesia in upper extremity surgery. *J Hand Surg Am* 2014;39(2):324-9. DOI: 10.1016/j.jhssa.2013.11.011.
58. Thompson M, Simonds R, Clinger B, Kobulnicky K, Sima AP, Lahaye L, et al. Continuous versus single shot brachial plexus block and their relationship to discharge barriers and length of stay. *J Shoulder Elbow Surg* 2017;26(4):656-61. DOI: 10.1016/j.jse.2016.09.026.
59. Auyong DB, Cantor DA, Green C, Hanson NA. The effect of fixation technique on continuous interscalene nerve block catheter success: a randomized, double-blind trial. *Anesth Analg* 2017;124(3):959-65. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001811.
60. Kirksey MA, Haskins SC, Cheng J, Liu SS. Local anesthetic peripheral nerve block adjuvants for prolongation of analgesia: a systematic qualitative review. *PLoS One* 2015;10(9):e0137312. DOI: 10.1371/journal.pone.0137312.
61. Choi S, Rodseth R, McCartney CJ. Effects of dexamethasone as a local anaesthetic adjuvant for brachial plexus block: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2014;112(3):427-39. DOI: 10.1093/bja/aet417.
62. Liu J, Richman KA, Grodofsky SR, Bhatt S, Huffman GR, Kelly JD 4th, et al. Is there a dose response of dexamethasone as adjuvant for supraclavicular brachial plexus nerve block? A prospective randomized double-blinded clinical study. *J Clin Anesth* 2015;27(3):237-42. DOI: 10.1016/j.jclinane.2014.12.004.
63. Desmet M, Braems H, Reynvoet M, Plasschaert S, Van Cauwelaert J, Pottel H, et al. I.V. and perineural dexamethasone are equivalent in increasing the analgesic duration of a single-shot interscalene block with ropivacaine for shoulder surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Br J Anaesth*. 2013;111(3):445-52. DOI: 10.1093/bja/aet109.
64. Rahangdale R, Kendall MC, McCarthy RJ, Tureanu L, Doty R Jr, Weingart A, et al. The effects of perineural versus intravenous dexamethasone on sciatic nerve blockade outcomes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2014;118(5):1113-9. DOI: 10.1213/ANE.000000000000137.
65. Abdallah FW, Johnson J, Chan V, Murgatroyd H, Ghafari M, Ami N, et al. Intravenous dexamethasone and perineural dexamethasone similarly prolong the duration of analgesia after supraclavicular brachial plexus block: a randomized, triple-arm, double-blind, placebo-controlled trial. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40(2):125-32. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000210.
66. Chong MA, Berbenetz NM, Lin C, Singh S. Perineural versus intravenous dexamethasone as an adjuvant for peripheral nerve blocks: a systematic review and meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2017;42(3):319-26. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000571.
67. An K, Elkassabany NM, Liu J. Dexamethasone as adjuvant to bupivacaine prolongs the duration of thermal antinociception and prevents bupivacaine-induced rebound hyperalgesia via regional mechanism in a mouse sciatic nerve block model. *PLoS One* 2015;10(4):e0123459. DOI: 10.1371/journal.pone.0123459.
68. Marty P, Bennis M, Legailard B, Cavaignac E, Ferre F, Lebon J, et al. A new step toward evidence of in vivo perineural dexamethasone safety: an animal study. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43(2):180-5. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000392.
69. Pehora C, Pearson AM, Kaushal A, Crawford MW, Johnston B. Dexamethasone as an adjuvant to peripheral nerve block. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD011770. DOI: 10.1002/14651858.CD011770.pub2.
70. Pöpping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramèr MR. Clonidine as an adjuvant to local anesthetics for peripheral nerve and plexus blocks: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2009;111(2):406-15. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181aae897.
71. Vorobeichik L, Brull R, Abdallah FW. 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. *Br J Anaesth* 2017;118(2):167-81. DOI: 10.1093/bja/aew411.
72. El-Boghdadly K, Brull R, Sehmbi H, Abdallah FW. Perineural dexmedetomidine is more effective than clonidine when added to local anesthetic for supraclavicular brachial plexus block: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2017;124:2008-20. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002014.
73. Abdallah FW, Dwyer T, Chan VW, et al. IV and perineural dexmedetomidine similarly prolong the duration of analgesia after interscalene brachial plexus block: a randomized, threearm, triple-masked, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2016;124(3):683-95. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000983.
74. Schnabel A, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM, Meyer-Frießem CH. Efficacy and safety of buprenorphine in peripheral nerve blocks: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34(9):576-86. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000628.
75. Brandal D, Keller MS, Lee C, Grogan T, Fujimoto Y, Gri-court Y, et al. Impact of Enhanced Recovery After Surgery and Opioid-Free Anesthesia on Opioid Prescriptions at Discharge From the Hospital: A Historical-Prospective Study. *Anesth Analg* 2017;125(5):1784-92. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002510.