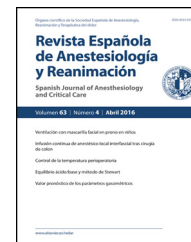




# Revista Española de Anestesiología y Reanimación

[www.elsevier.es/redar](http://www.elsevier.es/redar)



## EDITORIAL

### Anestesia libre de opioides: ¿un cambio de paradigma?

### Opioid free general anesthesia: A paradigm shift?

J. Mulier

Chairman, Department of Anesthesiology, Intensive Care, and Reanimation, AZ Sint Jan Brugge-Oostende, Brujas, Bélgica

Con anterioridad a la introducción de los opioides en los años 60, se logró hipnosis, inmovilidad y estabilidad hemodinámica utilizando inhalatorios profundos o altas dosis de hipnóticos tales como el pentotal. Sin embargo, dichos agentes inducían también una fuerte supresión hemodinámica. Por tanto, la introducción de la anestesia equilibrada supuso todo un regalo. Los opioides prestan soporte a la estabilidad hemodinámica al suprimir el sistema simpático. Además, dichos agentes constituyen los analgésicos más potentes, convirtiéndose entonces la analgesia en una parte esencial de la anestesia balanceada, junto con la hipnosis y la inmovilidad.

¿Ha llegado el momento de mejorar esta opinión? Paul Janssens, fundador de Janssens Pharmaceuticals e inventor de los opioides sintéticos, advirtió hace 20 años que el uso médico de su fórmula remifentanilo podría causar adicción, inmunosupresión y otros efectos desconocidos a largo plazo, estableciendo que no son precisas dosis elevadas de opioides para lograr la anestesia. Además, Janssens rechazó aportar remifentanilo al mercado bajo el nombre de su empresa<sup>1</sup>. Sin embargo, se animó a los anestesiólogos a utilizar estos potentes opioides debido a su aparente rápida actividad. Además, la combinación de opioides y de bajas dosis de hipnóticos intravenosos, tales como el propofol, sin agentes inhalatorios, resultó atractiva para suprimir las náuseas y vómitos postoperatorios y retener la estabilidad hemodinámica. Se evitaron los efectos secundarios de los agentes

inhalatorios, pero ¿no son más drásticas y prolongadas las reacciones adversas de los opioides?

### ¿Necesitamos evitar los opioides perioperatorios? ¿Por qué?

Las reacciones adversas más comunes de los opioides son bien conocidas: depresión respiratoria, prurito, náuseas y vómitos, obstrucción intestinal, estreñimiento, retención urinaria, tolerancia por insensibilización e hiperalgesia inmediata, que pueden evolucionar a síndrome de dolor crónico, reducción del gasto cardíaco, mareos, somnolencia y rigidez muscular de corta duración<sup>2</sup>. La depresión ventilatoria inducida por opioides es bien conocida por los anestesiólogos, tratándose con facilidad en la unidad de cuidados postanestésicos, aunque esta complicación sigue siendo problemática a nivel postoperatorio en planta<sup>3</sup>. Un efecto secundario menos conocido es la debilidad del músculo faríngeo, que contribuye a unos patrones respiratorios obstructivos en cada paciente. Esta reacción adversa deberá evitarse ciertamente en pacientes obesos<sup>4-6</sup> y en aquellos con apnea obstructiva del sueño, dado el potencial de agravamiento y obstrucción respiratoria subsiguiente. Por tanto, se recomienda a los anestesiólogos que eviten o minimicen el uso perioperatorio de opioides en estos pacientes<sup>7</sup>.

Cada año se van añadiendo motivos para la reducción del uso de los opioides sintéticos. Debe lograrse el aumento de la recuperación postoperatoria mediante la reducción del uso de opioides para mejorar la curación y evitar la supresión del sistema inmune. Si no se utilizan opioides durante

Correos electrónicos: [jan.mulier@azsintjan.be](mailto:jan.mulier@azsintjan.be),  
[janpaul.mulier@gmail.com](mailto:janpaul.mulier@gmail.com)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2017.03.004>

0034-9356/© 2017 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Mulier J. Anestesia libre de opioides: ¿un cambio de paradigma? Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2017.03.004>

la intervención, se precisará una menor cantidad de estos agentes para lograr una recuperación sin dolor, ya que la adicción no ha destruido aún el sistema de los receptores mu. Los pacientes oncológicos pueden tener mejor resultado de supervivencia cuando no se utilizan opioides durante la cirugía, aunque son necesarios más estudios para confirmar este efecto<sup>8</sup>. La disfunción cerebral es ciertamente menor en neonatos cuando se evita el uso de opioides<sup>5</sup>. Los trastornos del sueño son más frecuentes en los pacientes a los que se administran opioides<sup>9</sup>. La retención urinaria postoperatoria, una complicación frecuente tras la anestesia general, parece producirse con menos frecuencia tras la anestesia sin opioides (OFA, *opioid free anesthesia*). Los temblores y la sensación de frío al despertarse son también menos comunes tras la OFA<sup>10</sup>, aunque estas diferencias podrían atribuirse a los fármacos alternativos utilizados. Los síndromes de hiperalgesia inducida por opioides y dolor crónico son más frecuentes cuando se utilizan altas dosis de opioides perioperatoriamente<sup>11,12</sup>.

## Las necesidades postoperatorias son diferentes a las perioperatorias

La analgesia o la ausencia de dolor solo es importante postoperatoriamente cuando los pacientes se hallan despiertos. Perioperatoriamente, necesitamos una anestesia sin estrés o un bloqueo para y ortosimpático para lograr una estabilidad hemodinámica y fisiológica general. Podría requerirse inmovilidad, aunque esta podría lograrse aplicando otras medidas. Lo que realmente importa es prestar soporte a la función de todos los órganos, garantizando la suficiente perfusión tisular para aportar nutrientes y oxígeno y eliminar el dióxido de carbono y los residuos. Los niveles de cortisol pueden elevarse también como continuación del estrés orgánico, resultante de la estimulación simpática. Los opioides fueron los agentes ideales para abordar estas necesidades en el pasado, pero actualmente es posible bloquear las reacciones simpáticas y lograr la estabilidad hemodinámica sin reacciones al cortisol. Pero ¿es también mejor el resultado del paciente sin opioides? Un estudio retrospectivo de cohorte por emparejamiento encontró que podrían producirse con más frecuencia reacciones adversas en pacientes a quienes se administraban mayores dosis de opioides tras la cirugía. La administración de dosis superiores de opioides tras la cirugía se asoció a un incremento de la estancia hospitalaria<sup>13</sup>.

La anestesia únicamente hipnótica no es suficiente, ya que lo que más temen los pacientes es el estado de alerta. Por tanto, lo que debería lograrse es la suficiente hipnosis con amnesia. Lo que se precisa con más frecuencia es la inmovilización. Muchos procedimientos, tales como la intubación y la laparoscopia, requieren más relajación muscular. La hipnosis profunda o la administración de dosis elevadas de opioides pueden mejorar la inmovilización y el bloqueo de la respiración, aunque estos no producirán siempre el mismo grado de relajación muscular, que puede lograrse utilizando agentes de bloqueo neuromuscular.

## ¿Un nuevo enfoque?

El nuevo enfoque en anestesia deberá proporcionar hipnosis con amnesia y relajación muscular en el momento en que lo precise el anesestesiólogo o el cirujano, a la vez que se mantiene suficiente perfusión tisular y estabilidad del sistema simpático para proteger los órganos. El evitar opioides durante la anestesia es posible sin obtener inestabilidad hemodinámica. Necesitamos estabilizar el sistema simpático y evitar la inestabilidad cardiovascular. En el pasado, las altas dosis de opioides eran los agentes ideales para lograr dicha estabilidad.

La introducción de opioides fue importante porque en aquel momento los hipnóticos eran depresores cardiovasculares potentes, y entonces a muchos pacientes no se les diagnosticaban ni trataban las enfermedades de las arterias coronarias. La administración de altas dosis de opioides permitía la reducción de hipnóticos y relajantes musculares. Hoy en día, contamos con hipnóticos y agentes de bloqueo neuromuscular más seguros, que pueden utilizarse para lograr una suficiente profundidad hipnótica y relajación muscular. Y a muchos pacientes se les tratan sus problemas cardiovasculares.

Hoy en día contamos con fármacos que pueden estabilizar el sistema nervioso simpático, incluyendo los agonistas alfa 2<sup>14</sup> (clonidina, dexmedetomidina), los anestésicos locorregionales administrados intravenosamente (lidocaína, procaína)<sup>15</sup>, el magnesio<sup>16</sup> y los moduladores del ácido gamma-aminobutírico (gabapentina)<sup>17</sup>. Cuando estos se administran conjuntamente de manera multimodal, se pueden evitar los opioides intraoperatorios. La mayoría de ellos reducirán el uso de opioides intraoperatorios al administrarse individualmente en dosis elevadas, suficientes para crear problemas de sedación prolongada. La ventaja de dicho enfoque es que también se reducen drásticamente los opioides postoperatorios administrados como analgésicos. A esto se le denomina paradoja opioide: cuantos más opioides se administran perioperatoriamente, más opioides se necesitan postoperatoriamente. Desde el año 2011 hemos utilizado con frecuencia OFA para intervenciones bariátricas en Brujas. En un estudio de cohorte retrospectivo de 5.000 pacientes, encontramos una reducción drástica del uso de opioides postoperatorios en las primeras 24 h (media y DE de equivalentes de la morfina 21 mg y DE de 0,99 versus 6 mg y DE de 0,48), con menores complicaciones y una reducción de la estancia hospitalaria. En dicha cohorte se encontró que los pacientes con apnea obstructiva del sueño tenían más complicaciones que los pacientes sin esta situación, utilizando OFA<sup>18</sup>.

## Indicaciones y contraindicaciones de la OFA

Actualmente, las mejores indicaciones de la OFA son la obesidad, la apnea obstructiva del sueño, la adicción a los opioides y los síndromes de hiperalgesia o de dolor crónico, más conocidos como síndromes complejos de dolor regional, anteriormente denominados causalgia, atrofia de Sudeck, síndrome de Raynaud o distrofia simpática refleja.

Las posibles contraindicaciones relativas de la OFA son el bloqueo nodal y los trastornos del sistema autónomo, incluyendo la hipotensión ortostática, como ocurre en la

atrofia sistémica múltiple. No deberá administrarse por el momento OFA a los pacientes con estenosis coronaria crítica conocida o isquemia coronaria aguda. También deberá evitarse en pacientes con shock hipovolémico inestable o politraumatismos, ya que la vasodilatación periférica puede limitar la perfusión de los órganos centrales esenciales, a diferencia de los opioides, que inducen la vasoconstricción periférica, a la vez que mantienen la perfusión cardiocerebral.

## Enfoque práctico de la OFA

Gabapentina 150-300 mg puede administrarse oralmente como medicación previa, continuándose postoperatoriamente al día siguiente, cuando el paciente pueda retomar la medicación oral. La carga de dexmedetomidina de  $0,25 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  se administra 15 min antes de la inducción. La dosis se incrementa posteriormente a  $0,5$  o  $1 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ , continuándose con  $0,5$ - $1 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$  cuando la intervención se prolonga más allá de 2 h. El despertar rápido requiere el uso de la menor dosis posible de dexmedetomidina ( $<0,5 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ ), a menudo sin dosis de mantenimiento. La clonidina tiene una vida media muy superior, siendo, por tanto, menos adecuada para procedimientos cortos. Lidocaína  $1,5 \text{ mg}/\text{kg}^{-1}$  y magnesio  $40 \text{ mg}/\text{kg}^{-1}$ , administrados en la inducción por infusión (lidocaína o procaína  $1$ - $3 \text{ mg}/\text{kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$  y magnesio  $5$ - $15 \text{ mg}/\text{kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$ ), mejoran además el enfoque multimodal. Ketorolaco ( $0,5 \text{ mg}/\text{kg}^{-1}$ ) o diclofenaco (150 mg) y dexametasona (10 mg) se administran previamente a la cirugía, para reducir la inflamación. El uso de propofol combinado con un bloqueante del sistema simpático es posible, aunque requiere altas dosis de propofol, mientras pueden administrarse agentes inhalatorios por debajo de un valor mínimo de concentración alveolar. Muchas de estas dosificaciones se calculan para un índice de masa corporal magra o un índice de masa corporal ideal +20%, que es más fácil de calcular, en lugar del índice de masa corporal total.

Al evitarse los opioides, no se deprime el centro respiratorio. La ventilación con soporte de presión, siendo más natural y orientada a las necesidades del paciente, es siempre posible con los OFA, aun cuando se administran altas dosis de relajantes musculares para obtener un bloqueo neuromuscular profundo. El uso total de OFA es posible utilizando un enfoque con parte o todos los fármacos no opioides anteriores<sup>19,20</sup>. Los efectos secundarios de los opioides, como por ejemplo las náuseas y vómitos postoperatorios, quedan reducidos utilizando OFA<sup>21</sup>.

## Analgesia postoperatoria tras el uso de OFA

Al despertar al paciente, administrar una dosis de carga de paracetamol y continuar con este fármaco 1 g cada 6 h durante varios días, si es necesario. Añadir fármacos antiinflamatorios no esteroideos, tales como diclofenaco 75 mg cada 12 h durante los 2 primeros días. Continuar con gabapentina oral 150-300 mg/día cuando sea posible. Continuar el bloqueo del sistema simpático mediante carga de una dosis extra de clonidina 75-150  $\mu\text{g}$ , lidocaína  $1 \text{ mg}/\text{kg}^{-1}$  y ketamina 25 mg al finalizar la anestesia, de no haberse realizado previamente. Es mejor seguir manteniendo esto

mediante bolsa de infusión continua o bomba durante las siguientes 10-24 h. Las elecciones farmacológicas para infusión incluyen clonidina  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$  o dexmedetomidina  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$ , lidocaína  $1 \text{ mg}/\text{kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$  o procaína  $1 \text{ mg}/\text{kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$ , ketamina  $0,05 \text{ mg}/\text{kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$  y magnesio  $5 \text{ mg}/\text{kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$ . Dexmedetomidina y procaína tienen una acción más lenta, por lo que son preferibles. La infusión continua de dexmedetomidina, magnesio, ketamina o lidocaína podrían requerir seguimiento en una unidad de cuidados de alta dependencia.

Hay que ser conscientes de que aunque la mayoría de estos fármacos se administran postoperatoriamente por debajo de los niveles de sedación, podría ser necesario reducir la dosis en caso de persistir la sedación residual postoperatoriamente en los pacientes mayores y frágiles.

## Conclusión

El uso de OFA es algo que es necesario aprender. Los opioides son más rápidos que los antagonistas alfa 2 a la hora de bloquear el sistema simpático. La bradicardia y la hipotensión postoperatorias son más comunes tras la administración de agonistas alfa 2, aunque no son problemáticas<sup>22</sup>. Administrar los hipnóticos correctos sigue siendo importante, y esto puede medirse mediante el índice bispectral. Los factores clínicos tales como la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea, o las herramientas más específicas de medición del tono para y ortosimpático pueden ser de utilidad.

## Agradecimientos

El autor agradece al Profesor Dr. Marc Dekock la introducción del paradigma de anestesia sin opioides.

## Bibliografía

1. Black J. A personal perspective on Dr. Paul Janssen. *J Med Chem.* 2005;48:1687-8.
2. Funk RD, Hilliard P, Ramachandran SK. Perioperative opioid usage: Avoiding adverse effects. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134 4 Suppl 2:325-95.
3. Duarte LT, Fernandes C, Costa VV, Saraiva RA. [The incidence of postoperative respiratory depression in patients undergoing intravenous or epidural analgesia with opioids] Portuguese. *Rev Bras Anestesiol.* 2009;59:409-20.
4. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: Mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology.* 2012;17:32-42.
5. Wall H, Smith C. Body mass index and obstructive sleep apnoea in the UK: A cross-sectional study of the over-50s. *Prim Care Respir J.* 2012;21:371-6.
6. Hillman DR, Platt PR, Eastwood PR. Anesthesia, sleep, and upper airway collapsibility. *Anesthesiol Clin.* 2010;28:443-55.
7. Mulier J. Perioperative opioids aggravate obstructive breathing in sleep apnea syndrome: Mechanisms and alternative anesthesia strategies. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29:129-33.
8. Conolly C, Buggy DJ. Opioids and tumour metastasis: Does the choice of the anesthetic-analgesic technique influence outcome after cancer surgery? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29:468-74.
9. Robertson JA, Purple RJ, Cole P, Zaiwalla Z, Wulff K, Pattinson KTS. Sleep disturbance in patients taking opioid medication for chronic back pain. *Anaesthesia.* 2016;71:1296-307.

10. Persyn J, Mulier J, Vanlancker P. Comparison of opioid free anaesthesia with opioid anesthesia on postoperative shivering in morbidly obese patients scheduled for bariatric surgery. *Eur J Anesthesiology*. 2016;33(e-S54):58.
11. Weinbroum AA. Role of anaesthetics and opioids in perioperative hyperalgesia: One step towards familiarisation. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32:230–1.
12. 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.
13. Oderda G, Said Q, Evans R, Gregory J, Stoddard G, Lloyd J, et al. Opioid-related adverse drug events in surgical hospitalizations: Impact on costs and length of stay. *Ann Pharmacother*. 2007;41:400–7.
14. Ihmsen H, Saari TI. Dexmedetomidin. *Pharmakokinetik und pharmakodynamik*. *Anaesthesist*. 2012;61:1059–66.
15. Ventham N, Kennedy E, Brady R, Paterson H, Speake D, Foo I, et al. Efficacy of intravenous lidocaine for postoperative analgesia following laparoscopic surgery: A meta-analysis. *World J Surg*. 2015;39:2220–34.
16. Seyhan TO, Tugrul M, Sungur MO, Kayacan S, Telci L, Pembeci K, et al. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery. *Br J Anaesth*. 2006;96:247–52.
17. Straube S, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ, McQuay HJ. Single dose oral gabapentin for established acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;12:CD008183.
18. Mulier J, Dillemans B, van Lancker P. Opioid free (OFA) versus opioid (OA) and low opioid anesthesia (LOA) for the laparoscopic gastric bypass surgery. Immediate post operative morbidity and mortality in a single center study on 5061 consecutive patients from March 2011 till June 2015. *Eur J Anesthesiology*. 2016;33(e-S54):90.
19. Bakan M, Umutoğlu T, Topuz U, Uysal H, Bayram M, Kadioglu H, et al. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: A prospective, randomized, double-blinded study. *Rev Bras Anesthesiol*. 2015;65:191–9.
20. Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM, Hoffman IW, Ananda RC. Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *J Clin Anesth*. 2006;18:24–8.
21. Ziemann-Gimmel P, Goldfarb A, Koppman J, Marema RT. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *Br J Anaesth*. 2014;112:906–11.
22. Patel CR, Engineer SR, Shah BJ, Madhu S. Effect of intravenous infusion of dexmedetomidine on perioperative haemodynamic changes and postoperative recovery: A study with entropy analysis. *Indian J Anaesth*. 2012;56:542–6.