

Uso de coadyuvantes en dolor postoperatorio

Dra. Ana Lilia Garduño-López,* Dra. María Teresa Guizar-Rangel,*
Dr. Fabián Ernesto Torres-Muñoz,* Dra. María Isabel Segura-Márquez,* Dr. Julián David Londoño-Jiménez,*
Dr. Carlos Eduardo Medina-Sánchez,* Dr. Víctor Manuel Acosta-Nava**

* Departamento de Anestesiología.

** Jefe de Departamento de Anestesiología.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
«Salvador Zubirán» (INCMNSZ).

Centro coordinador de la Red Mexicana PAIN OUT.
<http://www.painoutmexico.com>

Solicitud de sobretiros:

Dra. Ana Lilia Garduño-López
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
«Salvador Zubirán».
Vasco de Quiroga Núm. 15, 1er piso,
Col. Sección XVI, 14000,
Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.
Teléfono: (55)54 87 09 00, ext. 5020 y 5021
E-mail: ana.gardunol@incmnsz.mx

Recibido para publicación: 15-01-2019

Aceptado para publicación: 11-03-2019

Este artículo puede ser consultado en versión
completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

Resumen

Los analgésicos coadyuvantes son compuestos que tienen una baja potencia analgésica. Sin embargo, la sinergia con opioides incrementa su efecto y favorece una reducción en los eventos adversos de los narcóticos para el control del dolor postoperatorio. Las estrategias ahorradoras de opioides están relacionadas con el efecto de una variedad de receptores, de los cuales podemos nombrar: los antagonistas NMDA como la ketamina, magnesio y dextrometorfano, los agonistas α -2 como la clonidina y la dexmedetomidina, los inhibidores de la subunidad α -2 δ de los canales de calcio como la pregabalina y la gabapentina, los bloqueadores de los canales de sodio como la lidocaína y, finalmente, los glucocorticoides. En esta revisión se describirán las características, indicaciones, dosis y niveles de evidencia del uso de los coadyuvantes de uso intravenoso y regional en el contexto perioperatorio. **(visite <http://www.painoutmexico.com> para ver artículo completo y tablas).**

Palabras clave: Analgésicos coadyuvantes en dolor postoperatorio, ketamina, dextrometorfano, alfa 2 agonistas, gabapentinoides, lidocaína.

Abstract

The adjuvant analgesics are compounds that have a low analgesic potency. However, with these compounds, the adverse effects of opioids may be diminished for the control of postoperative pain. Opioid-sparing strategies are related to the effect on a variety of receptors, of which we should name: the NMDA antagonists such as ketamine, magnesium and dextromethorphan, the α -2 agonists such as clonidine and dexmedetomidine, subunit α -2 δ of calcium channels inhibitors; such as pregabalin and gabapentin, sodium channels blockers such as lidocaine and finally glucocorticoids. In this review we describe the characteristics, indications, doses and levels of evidence of use of adjuvants in the perioperative context (visit <http://www.painoutmexico.com> to see the full article and tables).

Keywords: Analgesic adjuvants in postoperative pain, ketamine, dextromethorphan, alpha 2 agonists, gabapentinoids, lidocaine.

Los coadyuvantes son compuestos que tienen una baja potencia analgésica. Sin embargo la sinergia con opioides, incrementa su efecto y favorecen una reducción en los eventos adversos provocados por los narcóticos cuando son utilizados para el control del dolor posoperatorio.(1) Los programas de recuperación rápida después de cirugía (ERAS) dentro de los modelos de atención ambulatoria representan una gran oportunidad para que los anestesiólogos administren menos opioides con el objetivo de reducir los efectos adversos en el entorno perioperatorio. (2) Actualmente se ha propuesto por varios autores que la analgesia multimodal debe incluir principalmente técnicas regionales o neuroaxiales, uso de coadyuvantes y por último el rescate opioide (3), lo cual, es una propuesta distinta a la de hace algunos años se recomendaba, donde los opioides eran el pilar principal de la analgesia. (4)

Las estrategias ahorradoras de opioides (1) están relacionadas con el efecto en una variedad de receptores, de los cuales podemos nombrar los antagonistas NMDA (5) los agonistas α -2 (6), los inhibidores de la sub-unidad α -2 δ de los canales de calcio sensible (1), bloqueadores de los canales de sodio y los glucocorticoides (7-9)

ANTAGONISTAS NMDA

El bloqueo de los receptores NMDA de glutamato ofrece un atractivo

método de reducción de estimulación aferente en la transmisión del dolor.

La hiperalgesia postoperatoria, expresión clínica de la sensibilización central, resulta de la sensibilización inducida por la incisión quirúrgica y por la sensibilización inducida por el uso de opioides transquirúrgico. La ketamina modula ambos tipos de hiperalgesia a concentraciones plasmáticas de 100 a 200 ng/ml. La administración sistémica es la ruta de elección. Siempre hay que considerar magnesio y amantadina tienen resultados conflictivos por lo que no se incluyen en esta revisión (Tabla 1).

AGONISTAS α 2 δ DE LOS CANALES DE CALCIO

Los gabapentinoides actúan en las subunidades α 2 δ de los canales de calcio voltaje dependientes, disminuyen la entrada de calcio a las terminaciones nerviosas disminuyendo la liberación de los neurotransmisores excitatorios en la vía espinal y supra-espinal. Se ha sugerido la inhibición de sustancia P que media la activación del factor kappa B (NF-KB), uno de los factores de transcripción que regula los niveles de citoquinas en el SNC. Su uso esta principalmente indicado en dolor neuropático, sin embargo, a pesar una recomendación off-label de los gabapentinoides para dolor postoperatorio, la evidencia actual apoya su uso como adyuvante y ahorrador opioide (Tabla 2).

Tabla 1. Antagonistas del NMDA

ANTAGONISTAS NMDA	EFFECTOS CLINICOS	EFFECTOS ADVERSOS	DOSIS	INDICACIONES NIVEL DE EVIDENCIA
KETAMINA Intravenosa	Atenúa el desarrollo de tolerancia a opioides.	Alucinaciones y pesadillas. Aun con dosis bajas. Se recomienda incluir midazolam en las infusiones	Dosis de carga: 0.35 mg/k	Uso perioperatorio en cirugía en dolor moderado a severo postoperatorio. Grado B, Moderado
	La ketamina reduce el consumo de opioides en pacientes tolerantes con dolor crónico hasta del 37%		0.1-1 mg/kg/hr	Uso en pacientes con tolerancia a opioides. Grado B, bajo. Como analgesico adyuvante en pacientes tolerantes con crisis de celulas falciformes Grado C, bajo.
	Contraindicaciones relativas: Enfermedad cardiovascular, embarazo, psicosis, enfermedad hepática. Elevación de la presión intracraneal e intraocular.			Adyuvante en pacientes con SAOS Grado C, bajo
DEXTROMETORFANO Oral	Ahorro 25-30%	Alucinaciones a partir de 2 mg orales	50-200 mg	REVISION METANALITICA

Tabla 2. Agonistas $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio.

GABAPENTINOIDES	DOSIS	EFEECTO CLÍNICO	EFECTOS ADVERSOS	NIVELES DE EVIDENCIA
Pregabalina oral 150-300 mg	150 mg 1 a 2 hrs antes de la cirugía	↓25% de consumo opioide	Mareo, somnolencia. Asociado a opioides favorece depresión respiratoria. Se debe reducir en Enfermedad renal.	Recomendación 17 fuerte, moderada calidad de evidencia.(3)
Gabapentina oral 300-600 mg	600 mg- 1200 mg	↓35-50% de consumo opioide	Mismos efectos que pregabalina.	Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.

ALPHA 2 AGONISTAS

El efecto de estos fármacos es estimulación los receptores α_2 agonistas en el tronco cerebral específicamente en el locus cereleus, activan la neuronas inhibitorias disminuyendo la liberación simpática en el SNC. Hay 3 subtipos de receptores adrenérgicos los alpha-2 a están relacionados con la simpaticolisis, la sedación y la analgesia(10) (Tabla 3)

BLOQUEADORES DE CANAL DE SODIO: LIDOCAINA

Una extensa revisión de Van der Wal et al. en 2016(11), enfatiza los diferentes mecanismos implicados en el efecto de la lidocaína intravenosa sobre el dolor agudo y crónico. Los autores concluyeron que la lidocaína intravenosa tienen un *efecto antihiperalgésico* y es eficaz en el tratamiento de algunos síndromes de dolor neuropático al modular las descargas neuronales ectópicas. Este efecto se obtiene mediante la inhibición de los canales de sodio regulados por voltaje (VGSC), los canales de calcio dependientes de voltaje (VGCC), diversos canales de potasio, los receptores de NMDA, el sistema de glicina y las vías de la proteína G. En dolor postoperatorio además tiene un *efecto antiinflamatorio* con la reducción de las siguientes interleuquinas IL-6, IL-R y mediadores inflamatorios(12) (Tabla 4)

GLUCOCORTICOIDES

Disminuyen la liberación de mediadores inflamatorios, reducen la descarga neuronal ectópica inhibe los canales de potasio que media la descarga nociceptiva en las fibras nerviosas.

OTROS ADYUVANTES

TIZANIDINE relajante muscular y un alfa 2 agonista que difiere de la clonidina por su corta acción y su menor efecto en la frecuencia cardiaca y presión sanguínea, sin embargo,

existe poca evidencia que soporte suficientemente su uso ya que en unos cuantos estudios a demostrado que disminuye el dolor postoperatorio.

DULOXETINA, inhibidor de la recaptura de noradrenalina que es usado para depresión y ansiedad tiene un efecto analgésico en la modulación inhibitoria descendente. Evidencia limitada sugiere que la duloxetina favorece el ahorro opioide, sin embargo no ha demostrado diferencias en los scores de dolor. Los antidepresivos tricíclicos tienen un efecto analgésico a través de la recaptura de norepinefrina y serotonina, así como un antagonismo de los canales de sodio periféricos y los receptores NMDA espinales. Sin embargo a la fecha existe evidencia limitada también.

ESMOLOL es un bloqueador beta 1 caracterizado por una vida media corta. Un meta-análisis de 19 estudios controlados con 936 sujetos detectaron que el esmolol resulta en menos consumo de opioide postoperatorio (5.1 equivalentes de morfina), un 69% de disminución de dolor irruptivo y una reducción 61% de náusea y vomito, es uno de los fármacos prometedores.

CAFEÍNA es una metilxantina que es un estimulante del SNC, una revisión de Cochrane (20 ensayos clínicos controlados con 4262 pacientes) concluyen que la adición de cafeína (100-130mg) resulta en un modesto pero significativo incremento en la proporción de pacientes que experimentan buen alivio del dolor, sin embargo el NTT 14.

En resumen, aunque la evidencia disponible soporta el uso de dexmedetomidina, clonidina, ketamina, pregabalina, lidocaína y esmolol se requieren de más estudios controlados para evaluar la combinación óptima y las dosis adecuadas de estos coadyuvantes.

Tabla 3. Alfa 2 Agonista.

ALPHA 2 AGONISTAS	EFECTOS CLINICOS	EFECTOS ADVERSOS	DOSIS	NIVEL DE EVIDENCIA
Dexmedetomidina Intravenosa	Reducción de los opioides en las primeras 24 hrs	Hipotensión, bradicardia, requiere monitorización No reduce los scores de dolor	0.5-1 mcg/k bolo mas Infusión perioperatoria	Revisión metanalítica 7 ensayos controlados 422 pacientes
Dexmedetimidina Perineural Clonidina Perineural	Aumenta el bloqueo sensorial y la analgesia en >55%	Bradicardia sedación >a la clonidina Hipotensión, síncope y bradicardia	50-100 mcg 3 mcg/k	

Tabla 4. Bloqueadores del canal de Sodio

ANESTESICO LOCAL	AHORRO OPIOIDE	INDICACIONES	DOSIS	CONTRAINDICACIONES	EFFECTOS ADVERSOS
Lidocaína intravenosa	↓35%	Cirugía abdominal abierta en donde el epidural no fue posible. Cirugía abdominal laparoscópica. Trauma y quemaduras. Prevención o tratamiento de íleo. Dolor neuropático agudo (DN4+) En pacientes con difícil control de dolor.	0.5-1 mg/k/hr	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes con síndrome de seno enfermo. Insuficiencia cardíaca congestiva. Bloqueo AV 2º y 3er grado 	Tinnitus, sabor metálico, cefalea, adormecimiento perioral, pueden reflejar neurotoxicidad temprana.

Tabla 5. Glucocorticoides

GLUCOCORTICOIDES	EFFECTOS CLINICO	DOSIS	EFFECTOS ADVERSOS
Dexametasona Perineural	Mejora la calidad del bloqueo y su duración (↑ 50-75%) Bloqueo nervio ciático: bloqueo sensitivo y motor 26hrs, remisión del efecto 10hrs (IC 95% 8-13). Con 8mg dexametasona (2017). TAP: prolongación del efecto 13 ± 7hr. (PLOP)	4 mg	No ha demostrado neurotoxicidad
Dexametasona Intravenosa	Reduce consumo de opioides	Dosis de dexametasona (0,11 a 0,2).	Incremento temporal de la glucosa sanguínea 30 mg/dl por 12 hrs

En resumen, aunque la evidencia disponible soporta el uso de dexmedetomidina, clonidina, ketamina, pregabalina, lidocaína y Esmolol se requieren de más estudios controlados para

evaluar la combinación óptima y las dosis adecuadas de estos coadyuvantes.

Referencias

- 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.
- Tan M, Law LS, Gan TJ. Optimizing pain management to facilitate Enhanced Recovery After Surgery pathways. *Can J Anaesth.* 2015;62(2):203-18.
- Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, 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. *The Journal of Pain.* 2016;17(2):131-57.
- Ladha KS, Paterno E, Huybrechts KF, Liu J, Rathmell JP, Bateman BT. Variations in the Use of Perioperative Multimodal Analgesic Therapy. *Anesthesiology.* 2016;124(4):837-45.
- Suzuki M. Role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in postoperative pain management. *Current Opinion in Anaesthesiology.* 2009;22(5):618-22.
- Bellon M, Le Bot A, Michelet D, Hilly J, Maesani M, Brasher C, et al. Efficacy of Intraoperative Dexmedetomidine Compared with Placebo for Postoperative Pain Management: A Meta-Analysis of Published Studies. *Pain and Therapy.* 2016;5(1):63-80.
- Zhao WL, Ou XF, Liu J, Zhang WS. Perineural versus intravenous dexamethasone as an adjuvant in regional anesthesia: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Res.* 2017;10:1529-43.
- Emelife PI, Eng MR, Menard BL, Myers AS, Cornett EM, Urman RD, et al. Adjunct medications for peripheral and neuraxial anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2018;32(2):83-99.
- Huynh TM, Marret E, Bonnet F. Combination of dexamethasone and local anaesthetic solution in peripheral nerve blocks: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32(11):751-8.
- Nguyen V, Tiemann D, Park E, Salehi A. Alpha-2 Agonists. *Anesthesiol Clin.* 2017;35(2):233-45.
- van der Wal SE, van den Heuvel SA, Radema SA, van Berkum BF, Vaneker M, Steegers MA, et al. The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain. *Eur J Pain.* 2016;20(5):655-74.
- Dunn LK, Durieux ME. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Anesthesiology.* 2017;126(4):729-37.