

*Aplicaciones  
prácticas:  
Analgesia  
Postoperatoria*



**Dra. Susana Porta Pí**

Servicio de Anestesiología,  
Reanimación y Terapia del Dolor  
Hospital de Viladecans  
(Barcelona).

## INTRODUCCION

En los últimos años ha avanzado mucho el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos del dolor, han aparecido nuevos fármacos analgésicos y se aboga por un abordaje integral del mismo bajo un enfoque multimodal. Pero a pesar de los recientes avances sigue existiendo una alta prevalencia de dolor postoperatorio (80%)(1).

Está ampliamente demostrado que el dolor postoperatorio disminuye la satisfacción del paciente y las personas que le rodean, retrasa la recuperación y el alta hospitalaria y además puede ocasionar complicaciones graves – isquemia miocárdica -que ocasionan elevada morbimortalidad peroperatoria.

La utilización de **Remifentanilo** como analgésico único durante el periodo intraoperatorio trae consigo en el postoperatorio inmediato, la ausencia de analgesia residual. Consecuentemente, los anestesiólogos hemos tenido que revisar de nuevo las estrategias, analgésicas postoperatorias con el fin de evitar los efectos nocivos de la aparición brusca en el postoperatorio inmediato de dolor intenso e invalidante.

El Remifentanilo es un agonista mu de acción ultracorta muy utilizado en TIVA que tiene un amplio mecanismo extrahepático; hidrólisis por estererasas inespecíficas sanguíneas y tisulares. Así, la rápida finalización del efecto terapéutico de Remifentanilo se debe a su aclaramiento plasmático, no a redistribución, con concentraciones plasmáticas predecibles y rápido inicio y final de acción.

La semivida sensible al contexto del Remifentanilo es muy corta 3,65 min. e independiente de la duración de la infusión. Esta rápida disminución de la concentración plasmática de Remifentanilo una vez se ha finalizado su infusión produce dos consecuencias clínicas importantes:

1/-rápida recuperación de la depresión respiratoria y por tanto facilidad para una extubación temprana.

**2/-desaparición precoz de su efecto analgésico: sin apoyo analgésico, aparece dolor moderado-severo entre los 3 a10 min. tras suspender la perfusión de Remifentanilo en 43-92 % de los pacientes.**

El anestesiólogo, por lo tanto, debe haber preparado una estrategia analgésica individualizada, multimodal e **INTRAOPERATORIA** previa al cese de la infusión de Remifentanilo para evitar las desastrosas consecuencias de la aparición de dolor irruptivo e incontrolable en el postoperatorio inmediato.(2)(3). Así, las estrategias analgésicas deben ser individualizadas y basarse tanto en el tipo de paciente y cirugía como en las posibilidades técnicas de los anestesiólogos

Todas las pautas que siguen a continuación son opciones válidas para el control del dolor en pacientes anestesiados con Remifentanilo, pero las opciones terapéuticas son muy variadas y este capítulo solo quiere ser una aproximación al tema. De todos modos, continúa la búsqueda de una óptima estrategia analgésica que ayude al anestesiólogo a encauzar un problema que en determinadas ocasiones puede ser acuciante y de desastrosas consecuencias.

## TOLERANCIA AGUDA E HIPERALGESIA INDUCIDA POR REMIFENTANILO

La tolerancia es un efecto farmacodinámico que consiste en necesitar más dosis de fármaco para conseguir el mismo efecto. El desarrollo de tolerancia aguda a Mórficos inducida por Remifentanilo intraoperatorio a elevadas dosis se sugirió en base a estudios experimentales en animales.

Existen estudios (3) ya en el año 1998 concluyen que el efecto de Remifentanilo disminuye a 1/4 de su efecto máximo tras tres horas de infusión continua.

La hipótesis de que “*Remifentanilo intraoperatorio puede aumentar requerimientos de Morfina postoperatoria*” está basada en recientes estudios, Joly V, Guinard, B(4), pero también parece que prevalece la opinión contraria sobre todo si se utilizan sistemas de TCI+PCA de Remifentanilo para control de dolor postoperatorio.

Se está investigando el papel de los receptores NMDA en la modulación de la posible hiperalgesia producida por Remifentanilo. Algunos trabajos (4) concluyen que el uso de infusión continua intraoperatoria de Ketamina en paciente anestesiado con Remifentanilo disminuye el dolor temprano postoperatorio y reduce el consumo de Mórnicos.

En definitiva, el tema sigue siendo controvertido y no hay evidencia científica que apoye la inducción de tolerancia aguda a fármacos tras infusión continua de Remifentanilo como tampoco hay datos que apoyen la eficacia de la Ketamina para prevenirla (5)

## **ESTRATEGIAS ANALGÉSICAS ENDOVENOSAS**

En las últimas Guías Clínicas para el manejo del dolor agudo postoperatorio de la *American Society of Anesthesiologists -ASA-* (6) se reconocen pruebas concluyentes ( $p < 0.001$ ) que apoyan la efectividad de;

Opioide intradural o epidural: Morfina y Fentanilo (se recomienda el uso de PCA).

PCA ev de Opioides.

Técnicas Locoregionales: plexos, infiltración local postoperatoria de las incisiones.

Administración de dos analgésicos con diferente mecanismo de acción por la misma vía.

Opioides peridurales + Clonidina o Anestésico Local.

Opioides ev + o Ketamina.

En estas guías clínicas se “*Sugiere*” que:

- Dos vías de administración mejoran la eficacia analgésica, por ejemplo; administración de un opioide peridural asociado a analgesia ev, im, o transdérmica vs opioide peridural como fármaco único.

Pero la ASA encuentra “*insuficiente*” la efectividad de:

- Asociación de tratamiento farmacológico y no farmacológico.

- Asociación de Opioides sistémicos + AINES, vs Opioides como fármaco único.

- Inicio preoperatorio de la analgesia.

La ASA también recomienda medir el dolor postoperatorio como objetivo prioritario dentro de la estrategia analgésica. La medida del dolor debe ser rutinaria en el postoperatorio así como ya lo son el grado de sedación o la aparición de efectos secundarios (7).

## **Pauta fija ev de inicio intraoperatorio**

Por tanto, y siguiendo las recomendaciones de la ASA en cuanto a Analgesia endovenosa deberemos administrar según la intensidad del dolor y antes de la interrupción de Remifentanilo endovenoso.

- **AINES**
- **OPIOIDE +- AINES**

El problema potencial de la administración intra o preoperatoria de analgésicos es la anticipación de las siguientes dosis (7), de todos modos, este es un problema más potencial que real, dado el variado arsenal terapéutico del que disponemos.

## AINES

Los AINES son fármacos de demostrada eficacia en el manejo del dolor leve-moderado postoperatorio y se utilizan ampliamente en cirugía ambulatoria donde el uso de Opioides postoperatorios está restringido, pero no son una alternativa válida al dolor postoperatorio moderado-severo tras una anestesia general basada en Remifentanilo.

Podemos administrar Paracetamol como fármaco único – dolor leve- o bien asociarlo a otro AINE o un opiáceo de baja potencia. Por Ejemplo:

Paracetamol \* mínimo 1 gr.\* (8 )(9) + AINE.

Paracetamol +- Opiode débil: Codeína (60 mg) o Tramadol.

Respecto a la combinación de Paracetamol y AINES, las últimas revisiones en la literatura (9) “*sugieren*” una posible potenciación analgésica, pero no existen aún pruebas definitivas. Faltan estudios, sobretodo en cirugía mayor y ortopédica, que se focalicen en un incremento de efectos secundarios tras su asociación. También se concluye que Paracetamol es una buena alternativa a AINES, sobretodo en pacientes de alto riesgo anestésico.

Uno de los temas que generan más controversia es el momento óptimo para administrar el analgésico. Cada fármaco tiene un pico máximo de acción, por tanto, el tiempo de administración del analgésico no es un tiempo rígido e inamovible sino que varía con cada fármaco. Por ejemplo, el pico de acción tras la administración ev de Paracetamol es a los 60 min. Para Ibuprofeno es entre 60 - 90 min.

Por tanto, en intervenciones de corta duración se debe administrar el analgésico incluso antes de la cirugía, concepto que no debe confundirse con analgesia preventiva.

## OPIOIDES EV +- AINES

Los Opioides continúan teniendo un papel central en el control del dolor postoperatorio moderado-severo, pero sus efectos secundarios - entre ellos la conocida depresión respiratoria- están muy cercanos a su Mínima Concentración Eficaz Analgésica (MCEA). Además no hay pruebas que apoyen la utilidad de la rotación de Opioides en dolor agudo.

Las vías de administración clásica - im, sc /4-6h - se consideran inadecuadas por muchos autores; *Rag, Vadeboncouer, Churchill Livinstone..etc.* (10) (75% de los pacientes siguen padeciendo dolor moderado-severo en el postoperatorio).

Por vía endovenosa poseen efecto rápido y si son fáciles de titular, a pesar de que variaciones mínimas en su concentración plasmática producen alteración de sus efectos analgésicos, y su acción está muy influida por variaciones farmacocinéticas de carácter individual.

Muchos estudios corroboran la eficacia de administración de Opiode de larga duración previo a la suspensión de la perfusión de Remifentanilo sin, a causa de ello, prolongar el tiempo de despertar (11) (12).

Uno de los temas más controvertidos en el uso de opioides tras Remifentanilo intraoperatorio es el momento óptimo de su administración. Las últimas recomendaciones consisten en administrar el opioide - Ej. Morfina 0,15-0,2 mg/kg/ev - como mínimo 20 min. previos al fin de la cirugía, pero son preferibles 30-40 min. para conseguir efecto máximo. Esta técnica es segura y no retrasa el despertar en la mayoría de los pacientes. De todos modos, como se ha comentado anteriormente, la técnica debe ser individualizada. También se pueden utilizar dosis equipotentes de otros opiáceos, por ejemplo:

- Fentanilo: 0,15 mg.
- Buprenorfina : 0,3 mg.
- Pitramida : 15 mg.

La administración de un opioide potente antes de finalizar la cirugía concede un intervalo libre de dolor en el despertar del paciente y, por tanto, tiempo suficiente para poner en marcha la estrategia analgésica siguiente, que podría ser según intensidad del dolor:

1/- Pauta fija ev de opiáceos +-AINES.

2/- PCA opioide o PCA + infusión continua de opioide (Morfina u equivalentes) +/-AINES.

Un ejemplo de la programación de PCA de Morfina en el postoperatorio podría ser: dosis de carga de 0,5 a 1 mg, infusión de 1 mg /h, bolus de 0,5 mg y lockout de 10 min. Estas dosis, por supuesto, pueden variar y deben hacerlo, pues la PCA es una aproximación individual a tratamiento del dolor postoperatorio y su uso no debe basarse en pautas rígidas.

Está demostrado que añadir un AINE a PCA de Morfina postoperatoria, disminuye el consumo de Opiode entre un 30 a un 50%. Un reciente metaanálisis (13) concluye que la asociación de AINES a Morfina disminuye significativamente las náuseas, vómitos y excesiva sedación asociados a consumo de Morfina postoperatoria, aunque no varían prurito, RAO y depresión respiratoria.

### **Infusión continua de Remifentanilo**

Una alternativa válida en pacientes anestesiados con Remifentanilo es continuar con la infusión continua en el postoperatorio inmediato. Se deben disminuir las dosis de Remifentanilo -0,05 – 0,23 mcg/Kg/min. que corresponden a concentraciones plasmáticas de 1-4 ng/ml- al final de la IQ y no suspender la infusión durante el postoperatorio inmediato, aunque si el dolor es intenso se debe asociar otro analgésico para conseguir un adecuado control del dolor (AINE). Las dosis superiores a 0,23 mcg/Kg/min. causan elevada incidencia de eventos respiratorios.

La perfusión continua de Remifentanilo en el postoperatorio, aunque efectiva, solo se utiliza en pacientes cuyo postoperatorio está estrechamente vigilado, pues diversos estudios han corroborado una alta incidencia de **depresión respiratoria** (14-22%) en pacientes tratados con este tipo de técnica analgésica y las dosis mencionadas. (14) (15).

Otros problemas relacionados con la infusión continua de Remifentanilo postoperatorio son:

- Posible inducción de tolerancia a Opioides.
- Mayor lentitud en conseguir el estado de equilibrio.
- Rigidez torácica.

## **PCA Remifentanilo postoperatoria**

La administración de bolus de Remifentanilo para analgesia postoperatoria esta asociada a mayor riesgo de depresión respiratoria y apnea. La relación entre la depresión respiratoria y la concentración efecto de Remifentanilo es prácticamente lineal. El tiempo de equilibrio T1/2 Keo para efectos respiratorios es casi el doble (1,6 min.) Que el tiempo necesario para el inicio de efecto en el EEG. Esto sugiere que debemos esperar como mínimo 2-3 min. para observar los efectos respiratorios de un bolus de Remifentanilo.

Existen estudios que comparan la PCA ev de Remifentanilo vs PCA Morfina postoperatoria mostrando igual eficacia en el control del dolor-Kucukemre *F, Gubert Alp, Krishnan (16)(17)(18)*, sin embargo, los trabajos no concuerdan en la posible tolerancia inducida por Remifentanilo y reclaman una estricta atención a la posible depresión respiratoria.

Un ejemplo de programación de la bomba de PCA de Remifentanilo y que utiliza Kucukemre (16) en su estudio es: dosis de carga 45mcr, mantenimiento de 1 mcr/min, bolus de 15 mcr, y lock out de 10min. en las primeras 24 h del postoperatorio.

Además estos sistemas requieren una vigilancia estricta del funcionamiento del sistema de PCA pues un bolus inadvertido o no programado puede tener desastrosas consecuencias.

Este tipo de analgesia se usa con frecuencia en trabajo de parto. Se han utilizado con éxito bolus de Remifentanilo que oscilan entre 0,05 y 0,2 mcg/kg /min. Con tiempo de cierre de 2-3 min, durante más de 12h.

## **TCI o TCI + PCA de opioide**

El sistema TCI puede ofrecer la posibilidad de combinar una titulación plasmática de analgésico precisa y rápida– concentración diana- con las ventajas de la PCA (individualización).

Los Opioides óptimos para analgesia con TCI son el **Alfentanilo y el Remifentanilo** con los que se consigue un rápido equilibrio con el compartimento efecto y consecuentemente una rápida aproximación a la MCEA.

En analgesia postoperatoria con TCI la concentración plasmática es controlada en el postoperatorio inmediato por el anestesista y en el postoperatorio más tardío por enfermería o por el propio paciente que se podrá administrar él mismo analgesia aumentando manualmente la concentración diana.

Además este método posee un sistema de retroalimentación negativa que disminuye automáticamente la concentración plasmática de fármaco hasta un valor predeterminado basal si el enfermo no hace demanda de analgesia en un intervalo de tiempo. También el sistema puede tener una conexión a un pulsioxímetro cuyos resultados retroalimentaran negativamente la concentración plasmática del fármaco administrado. (19)

Por ejemplo en el trabajo de *Irwin MG (21)*, con un doble clic el paciente podía aumentar la concentración diana 5ng/ml con lock out de 2 min. Si no había demanda de analgesia el sistema declinaba cada 15 min. durante las primeras 4h, cada 30 minutos las siguientes 4h y cada hora hasta que se conseguían valores basales de 30 ng /ml de Alfentanilo.

## **TCI de Alfentanilo**

La TCI de Alfentanilo ha sido ampliamente comparada con la PCA de Morfina ev: (20)( 21)(22)

- *Irwin (21)MG* concluye que la TCI postoperatoria con Remifentanilo es igual de efectiva

que la PCA de Morfina, pero existe una tendencia en la TCI a subestimar la concentración real de Alfentanilo sobretodo a concentraciones plasmáticas bajas – menoresde 40ng/ml.

- *Van den Nieuwenuyzen (22)*, encontró un inicio adecuado de la analgesia significativamente mayor en TCI de Alfentanilo vs PCA Morfina.

En estos trabajos no se encontraron diferencias significativas con PCA de Morfina en la aparición de efectos secundarios.

En conclusión parece que la TCI de Alfentanilo es una opción válida para analgesia postoperatoria, pero son necesarios nuevos algoritmos respecto a la titulación de los parámetros, especialmente en la titulación a la baja postoperatoria. Faltan estudios randomizados.

#### TCI de Remifentanilo

A finales de los 90 aparecieron nuevos modelos farmacocinéticos de TCI para el Remifentanilo, que permitieron su uso en analgesia postoperatoria. Las concentraciones plasmáticas de Remifentanilo que proveen adecuada analgesia postoperatoria oscilan entre 1-3 ng/ml.

En diversos estudios se concluye que la TCI de Remifentanilo postoperatoria consigue la misma eficacia analgésica que la infusión continua de Remifentanilo, con mayor estabilidad hemodinámica y con menos requerimientos de fármaco, (23)(24).

Sydney JR, en su revisión "*Recent advances in intravenous anaesthesia*" 2004 concluye que aún faltan estudios suficientes que comparen la TCI de Remifentanilo con la infusión continua del fármaco.

En conclusión: no hay datos suficientes para afirmar que la TCI de Remifentanilo o Alfentanilo es superior a la PCA de Morfina ev en control de dolor postoperatorio exceptuando su rápido inicio de acción También faltan estudios que comparen la interacción de TCI de Opiáceos y su posible sinergia con AINES.

### **ANESTESIA LOCOREGIONAL**

El empleo de técnicas de Anestesia Locoregional es una opción válida y con eficacia demostrada tanto para el control del dolor intraoperatorio - Anestesia Combinada-, como en el manejo de dolor postoperatorio.

Son opciones válidas para analgesia postoperatoria:

-1/ Colocación de catéter + -Bloqueo del Neuroeje +-infusión de Opiáceo o A Local + Opiáceo por catéter previo a la retirada de Remifentanilo.

-2/ Bloqueo Periférico +-catéter e infusión continua de A Local.

Respecto a Analgesia Peridural se puede afirmar que la combinación de un Anestésico Local con un Opiáceo tiene acción sinérgica y por tanto disminuye la dosis MCEA de los dos fármacos y consecuentemente también disminuirán los efectos secundarios de ambos.

La infusión del Anestésico Local, del mismo modo que en analgesia endovenosa, habrá de iniciarse intraoperatoria y antes de la retirada de la perfusión de Remifentanilo en el caso de que no se practique una Anestesia combinada de entrada. El momento de administración depende del tipo de Anestésico local elegido, de la dosis a administrar, de la rapidez de su inicio de acción y del tipo de cirugía.

En cuanto a la analgesia intratecal aun no sabemos si es mejor la monoterapia o la combinación de dos fármacos. Se está realizando una exhaustiva investigación con fármacos nuevos como la Clonidina, Neostigmina o Adenosina vía intratecal (26).

Recientemente se ha hecho hincapié en la infiltración tanto postoperatoria como preoperatoria de la herida quirúrgica y la administración subcutánea de fármacos como A. Locales o Pentazocina con muy buenos resultados.

## **Bibliografía**

1. Rowlingson J<sup>o</sup>. Postoperative pain: to Diversify is to satisfy. *Anesth Analg*, vol 10 (5s) supplement. November 2005.S1-S4.
2. Rosow, CarlE. MD,PhD. An Overview of Remifentanil. *Anesth Analg*, volume 89(4s) Supplement.October 1999.1.
3. Camu, Frederich MD, Royston, >David MD. Inpatient experience with Remifentanil *Anesth Analg*, Volume 89(4S) Supplement. October 1999.
4. Joly V, Richebe P, GuinardB, Fletcher D. Remifentanil-induced postoperative hiperalgesia and its prevention with small-dose Ketamine.
5. J R Sneyd .Recent advances in intravenous anesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 93 (5)725-36. 2004.
6. Practice guidelines for acute pain management in the operative setting: an update report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute pain management. *Anesthesiology*.2004 jun: 100(6):1573-81.
7. Remifentanil Anesthesia and perioperative pain. Schraag, Stephan.
8. Van den Nieuwenhuyzen, Groen-Mulder, S, Engbers, Burm GL.Target controlled infusion and postoperative analgesia. Best practice and research *Clinical Anaesthesiology*.Vol15,No 1, pg 51-65,2001.
9. M. Hyllested S.Jones, JI Pedersen and H. Kehlet.Comparative effect of Paracetamol, NSAIDS or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *British Journal of Anesthesia* 88 (2):199-214 (2002).
10. Raj PP. The problem of postoperative pain: an epidemiologic perspectiveIn Ferrante FM ans Vandeboncouer TR (eds) *Postoperative pain management* pp 1-15New York: Churchill Livingstone, 1993.
11. MinkowitzH,YarmushJ, Moecke HP, Maass AB, upadhyaya B, Haigh CG. Postoperative pain management following Remifentanil based anesthesia for major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1998; 86:S253.
12. S Albrecht, J.Fechner, G Geisslinger, A. B Maass, B upadhyaya, H-PMoecke, C Haigh and J. Schuttler. Postoperative pain control following remifentanil-based snesthesia for majorabdominal surgery. *Anaesthesia*, 2000,55 pp 315-322.
13. Marret, Emanuel, Kurdi, Okba, Zufferey, P, Bonnet, Francis. Effects of non esateroidal Aintinflammatory drugs on patient- controlled Analesia Morphine Side effects: meta-analysis of Randomized control trials. *Anesthesiology*, vol102(6).June 2005.1249-1260.

14. Bowdle Ta Camporesi EM, Maysick L et al. A multicenter evaluation of Remifentanil for early postoperative analgesia. *Anesth Analg* 1996;83:1292-1297.
15. Schuttler j, Albrecht, S, Breivick H et all. A comparison of Remifentanil and Morphine sulphate for acute postoperative analgesia after total intravenous anesthesia with Remifentanil and Propofol. *Anesthesiology* 1997; 87:235-243.
16. Kucukemre F, Kunt N, Kaygusuz K, Kiliccioglu F, Gurelik B, Cetin A. Remifentanil compared with morphine for postoperative pca after major abdominal surgery: a randomized controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.*2005 May;22 (5):378-85.
17. Alp Gubert, Suna Goren, Sukran Sahin, Nesimi Uckunkaya Gulsen Korfali. Comparison of Analgesic effects of Morphine, Fentanyl and Remifentanil with intravenous Pca after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and vascular anesthesia*, vol18,n6, (December),2004, pp 755-758.
18. Krishnan k Elliot SC, Berridge JC, Mallick A. Remifentanil Pca following cardiac surgery. *Acta anaesthesiol Scand* 2005 jul,49 (6) 876-9.
19. Marjolein c.o. van den Nieuwenhuyzen. arget controlled infusión for postoperative analgesia.
20. Irwin Mg, Jones RDM, Visram AR, Kornberg Jp. A patients experience of a new postoperative patient-controlled analgesic thechnique. *Eur J Anaesthesiol* 1994;11, 413-15.
21. Irwing Mg, Jones RDM, Visram AR, Kornberg JP. Patient controlled Alfentanil TCI for postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1996;51, 1427-30.
22. Van den Nieuwehuyzen MCO, Engbers FHM, Burm AGL, Vletter AA, Van Kleef JW, Bovill JG. Computer-controlled infusion of Alfentanil for postoperative analgesia. *Anaesthesiology* 1993;79:481-92.
23. SchraagS, Kenny GN, Mohl U, Georgieff N. Patient maintained Remifentanil target-controlled infusion for the transition to early postoperative analgesia. *Br. J. Anaesth.*1998 Sep;81 (3):365-8.
24. De Castro, Victor MD, Godet, Gilles MD, Mencia. Target-controlled infusión for Remifentanil in vascular patients improves hemodynamics and decreases Remifentanil requeriment. *Anesth Analg*, Vol 96(1) January 2003,33-38.
25. Calderón, A Pernia, M. Lopez-Escobar, J. Morales. ¿Remifentanilo en el posdoperatorio inmediato para tratamiento del dolor severo? *Rev Soc Esp. Dolr.* 8: 422-427,2001.
26. White Paul F, *Anesth Analg* Volume 101(5S) supplement November 2005 s5-s22.
27. Vi nscusi ER. Emerging techniques in the management of acute pain: epidural analgesia *Anesth Analg* 2005;101 supl,s23-s29.