



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

### **Anestesia multimodal en cirugía digestiva abdominal: análisis y comparativa de agentes farmacológicos**

*Multimodal anesthesia in abdominal digestive surgery:  
analysis and comparison of pharmacological agents*

Autora:

Gema Izquierdo de Francisco

Directores:

Dr. Javier Pueyo Val

Dr. Cristian Aragón Benedí

Facultad de Medicina

Curso 2024/2025

## ÍNDICE

1. Resumen .....	3
2. Abstract .....	4
3. Lista de abreviaturas .....	5
4. Introducción .....	6
a. Opioides en anestesia: beneficios y riesgos .....	8
b. Anestesia multimodal: fundamentos y estrategias .....	11
I. Dexmedetomidina .....	11
II. Ketamina .....	15
III. Anestesia regional .....	18
c. Relevancia clínica y justificación del estudio .....	19
5. Objetivos .....	21
6. Material y métodos .....	22
7. Resultados .....	24
8. Discusión .....	35
9. Conclusiones .....	44
10. Bibliografía .....	45

## 1. RESUMEN

**Introducción:** Tradicionalmente, la anestesia en cirugía abdominal ha estado íntimamente asociada al uso de opioides como principal recurso para controlar el dolor. Sin embargo, conforme se ha profundizado en sus efectos adversos, ha emergido la necesidad de replantear este enfoque. En este contexto, ha ido cobrando protagonismo la anestesia multimodal, una estrategia que busca combinar distintos mecanismos analgésicos con el objetivo de reducir, o incluso evitar, la necesidad de opioides.

**Objetivo:** El objetivo de este trabajo es evaluar la efectividad de la anestesia multimodal en cirugía abdominal, comparándola con la anestesia convencional basada en opioides. Para ello, se analizará su impacto en tres aspectos clave del postoperatorio: el control del dolor, la aparición de efectos adversos y la calidad de la recuperación.

**Métodos:** Se llevó a cabo una revisión sistemática en PubMed orientada a identificar estudios publicados entre los años 2015 y 2025, tanto en inglés como en español. Se incluyeron ensayos clínicos y estudios observacionales que comparasen la anestesia multimodal frente a estrategias anestésicas tradicionales basadas en opioides, en el contexto de cirugía abdominal. En el proceso de selección, primero se realizó un cribado inicial de los artículos a partir del título y el resumen y después se revisaron los textos completos de aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión previamente definidos.

**Resultados:** Los estudios revisados mostraron que la anestesia multimodal se asoció con una reducción del dolor postoperatorio y un menor uso de opioides. Además, se registró una menor incidencia de náuseas y vómitos en los grupos tratados sin opioides. Algunos trabajos también señalaron mejoras en la calidad de la recuperación, mayor satisfacción del paciente y mejor estabilidad hemodinámica. No obstante, los resultados no fueron uniformes en todos los casos, variando según la técnica utilizada y el tipo de cirugía.

**Conclusión:** La anestesia multimodal representa una alternativa segura y eficaz cuando se compara con las estrategias con opioides en cirugía abdominal, alcanzando un adecuado control del dolor, menor número de efectos adversos y una recuperación más favorable. A pesar de que los resultados son prometedores, se necesitan más estudios y una mayor estandarización de protocolos para consolidar su puesta en práctica.

**Palabras clave:** *Anestesia multimodal, Dolor postoperatorio, Opioides, Dexmedetomidina, Recuperación.*

## 2. ABSTRACT

**Introduction:** Traditionally, anesthesia in abdominal surgery has been closely linked to the use of opioids as the main resource for pain control. However, as understanding of their adverse effects has deepened, the need to rethink this approach has become increasingly evident. In this context, multimodal anesthesia has gained prominence - a strategy that aims to combine different analgesic mechanisms with the goal of reducing, or even avoiding, the use of opioids.

**Objective:** The objective of this study is to evaluate the effectiveness of multimodal anesthesia in abdominal surgery, compared to conventional opioid-based anesthesia. The analysis will focus on three key aspects of the postoperative period: pain control, the occurrence of adverse effects, and the overall quality of recovery.

**Methods:** A systematic review was conducted using the PubMed database, targeting studies published between 2015 and 2025, in both English and Spanish. Clinical trials and observational studies were included if they compared multimodal anesthesia to conventional opioid-based strategies in the context of abdominal surgery. The selection process involved two phases: an initial screening based on titles and abstracts, followed by full-text review of articles that met the predefined inclusion criteria.

**Results:** The reviewed studies showed that multimodal anesthesia was associated with reduced postoperative pain and lower opioid consumption. Additionally, a lower incidence of nausea and vomiting was reported in groups treated without opioids. Some studies also noted improvements in recovery quality, higher patient satisfaction, and better hemodynamic stability. However, the results were not entirely consistent, varying depending on the technique used and the type of surgery.

**Conclusion:** Multimodal anesthesia appears to be a safe and effective alternative when compared to opioid-based strategies in abdominal surgery, providing adequate pain control, fewer adverse effects, and a more favorable recovery. Despite these promising outcomes, more studies and further protocol standardization are needed to consolidate its implementation in clinical practice.

**Key words:** *Multimodal anesthesia, Postoperative pain, Opioids, Dexmedetomidine, Recovery.*

### **3. LISTA DE ABREVIATURAS**

ASA: American Society of Anesthesiologists (clasificación del paciente según su estado de salud)

BPEE: bloqueo del plano erector espinal (Erector Spinae Plane Block)

DCPO: disfunción cognitiva postoperatoria

ECA: ensayo clínico aleatorizado

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EVA: escala visual analógica

NVPO: náuseas y vómitos postoperatorios

OFA: opioid free anesthesia (anestesia libre de opioides)

OLA: opioid low anesthesia (anestesia baja en opioides)

QL: Quadratus Lumborum block (bloqueo del plano del cuadrado lumbar)

QoR-15: Quality of Recovery-15 (Cuestionario de calidad de recuperación, 15 ítems)

QoR-40: Quality of Recovery-40 (Cuestionario de calidad de recuperación, 40 ítems)

SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño

TAP: Transversus Abdominis Plane block (bloqueo del plano transversal del abdomen)

#### **4. INTRODUCCIÓN**

En los últimos años se ha visto incrementado el interés de la comunidad científica en buscar alternativas a los opioides ya que, a pesar de lograr un control del dolor muy eficaz, se ha visto que tienen importantes efectos adversos. Este tipo de fármacos han sido ampliamente estudiados<sup>1,2,3</sup> y su uso está muy extendido en el ámbito de la anestesia, ya que consiguen que el paciente permanezca en un estado de inconsciencia controlada además de proporcionarle analgesia y estabilidad hemodinámica. Además, la anestesia multimodal es una estrategia que disminuye el uso de estos o incluso lo elimina, evitando así sus peligrosos efectos secundarios, por lo que se convierte en una propuesta interesante para abordar este problema<sup>4,5</sup>.

La anestesia multimodal se refiere a una modalidad que consiste en la administración de múltiples agentes farmacológicos con sus respectivos mecanismos de acción, con el fin de optimizar el manejo perioperatorio del paciente sin tener que asumir los efectos adversos del uso de opioides<sup>6</sup>. Al tratarse de una combinación de fármacos, se puede emplear cada uno de ellos en dosis bajas, de modo que se potencian sus efectos terapéuticos al tiempo que se reducen sus efectos no deseados. En este tipo de intervenciones, los opioides se utilizan a menudo en dosis más altas de lo habitual para controlar el dolor postoperatorio intenso y para reducir las respuestas fisiológicas al estímulo quirúrgico, como la hipertensión o la taquicardia. Es por ello que, en los últimos años, ha crecido notablemente la relevancia de la anestesia multimodal, especialmente en el ámbito de la cirugía abdominal.

Algunos de los efectos secundarios que los opioides pueden provocar son la depresión respiratoria, náuseas y vómitos así como riesgo de dependencia. Además, la “crisis de opioides”<sup>7</sup> que vivimos desde hace años, sobre todo en América donde se han reportado casos graves de adicción, ha impulsado la búsqueda de alternativas más seguras<sup>8</sup>.

La combinación de diferentes fármacos supone diferentes vías fisiológicas distintas sobre las que se ejerce acción, lo que implica una analgesia más efectiva. Entre las opciones terapéuticas más utilizadas dentro de esa modalidad anestésica se encuentran los AINEs (antiinflamatorios no esteroideos), la dexmedetomidina, la ketamina, la lidocaína, el sulfato de magnesio, los bloqueos regionales, etc. Es importante recalcar que no solo se alcanza un control del dolor óptimo, sino que además se reduce considerablemente la cantidad de opioides utilizados o incluso se llega a prescindir de los mismos, facilitando así la recuperación del paciente<sup>9</sup>.

Asimismo, múltiples estudios han demostrado que la implementación de la anestesia multimodal se relaciona con mejores resultados de las intervenciones, entre ellos una menor duración de la estancia hospitalaria y una incidencia más baja de complicaciones derivadas del mal control del dolor<sup>10</sup>. Un estudio llevado a cabo por Memtsoudis et al.<sup>11</sup> en pacientes que iban a ser intervenidos de artroplastias de rodilla y cadera, concluyó que el empleo de la anestesia multimodal se asoció con una disminución considerable de las prescripciones de opioides en el postoperatorio, menor número de complicaciones respiratorias y gastrointestinales, así como un periodo hospitalización menos prolongado. Otro estudio de Cozowicz et al.<sup>12</sup> en pacientes que se sometían a cirugía de bypass coronario demostró que la estrategia de control del dolor multimodal permitía disminuir escalonadamente las complicaciones y los días de estancia hospitalaria. A pesar de no tratarse estos de pacientes dentro de nuestro estudio de cirugía abdominal, esta evidencia refuerza la idea de que el enfoque multimodal es de especial interés en el ámbito de la anestesia.

En el escenario específico de la cirugía abdominal, la anestesia multimodal ha ido evolucionando en los últimos años desde su instauración. Sumado a los fármacos previamente mencionados que han permitido que se disminuya el empleo de opioides<sup>13</sup> en este perfil de pacientes, se han ido implementando otras técnicas como los bloqueos del plano transversal del abdomen (TAP). Estos han ganado popularidad por su alta eficacia en la disminución del dolor durante y tras la cirugía, además de acelerar el proceso de recuperación de los pacientes<sup>14</sup> y carecer de los efectos adversos característicos de los opioides sistémicos.

A pesar de que los beneficios parecen claros, la implementación de la anestesia multimodal todavía no está demasiado extendida. Este tipo de estrategias requieren una formación más especializada y una curva de aprendizaje más prolongada, lo que las convierte en especialmente complejas a la hora de su uso en el día a día de los especialistas. Además parece no existir un consenso universal acerca de los protocolos que deben seguirse, con una gran variabilidad entre ellos que impide la generalización de esta práctica.

## Opioides en anestesia: beneficios y riesgos

La capacidad de los opioides para regular la percepción del dolor en el sistema nervioso central y periférico es el mecanismo en el que se basa su empleo en el ámbito clínico. No obstante, poseen distintos efectos adversos que pueden poner en peligro la seguridad del paciente, por lo que su uso debe ser minuciosamente ajustado de forma individualizada.

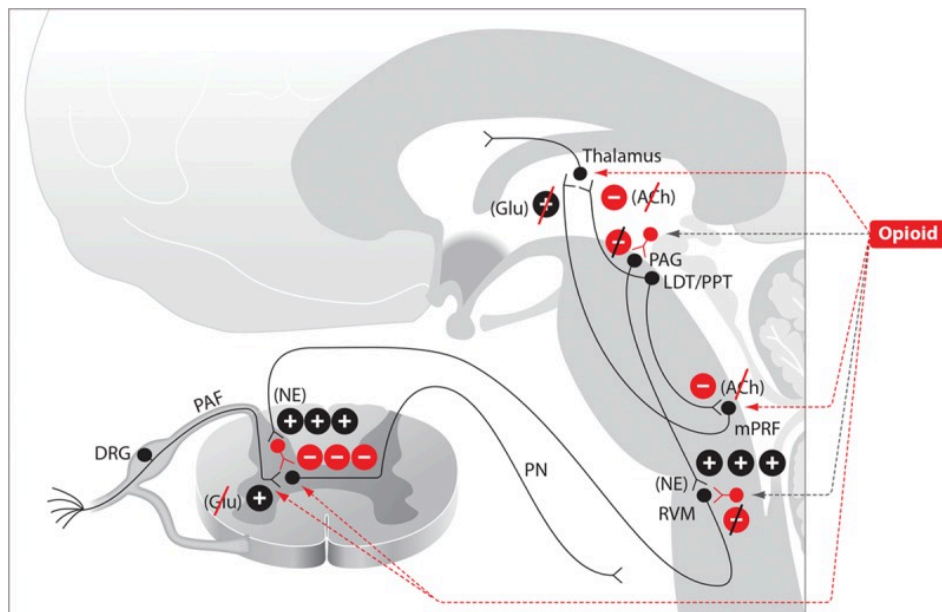
### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción principal de los opioides se fundamenta en la activación de los distintos receptores: los de tipo mu ( $\mu$ ) son los más implicados en la analgesia, aunque los opioides también interactúan con otros tipos de receptores como los delta ( $\delta$ ) y kappa ( $\kappa$ )<sup>15</sup>. Estos receptores, tal y como se muestra en la Figura 1, se encuentran distribuidos a lo largo del sistema nervioso central (en la médula espinal, el tronco encefálico, el tálamo y la sustancia gris periacueductal, la corteza insular, el área tegmental ventral y el núcleo accumbens, entre otros), así como en el sistema nervioso periférico<sup>16</sup>. Por otra parte, no solamente regulan el control del dolor, sino que intervienen en los mecanismos de recompensa y en la regulación de la respiración.

Cuando los opioides se unen a los receptores  $\mu$ , que son receptores acoplados a proteínas G, desencadenan una cascada de eventos bioquímicos que finalizan con la inhibición de la transmisión nociceptiva, es decir, la señal que informa al cerebro de la presencia de un estímulo doloroso. La activación de estos receptores inhibe la adenil ciclasa, lo que reduce la concentración intracelular de AMP cíclico (cAMP) y, por ende, disminuye la excitabilidad neuronal<sup>17</sup>. De igual modo, los receptores  $\mu$  modulan los canales de calcio dependientes de voltaje tipo N y P/Q, reduciendo la entrada de calcio en las terminales presinápticas y aumentando la salida de potasio. Como resultado, se inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato y la sustancia P, fundamentales para la propagación de señales de dolor desde la periferia hacia los centros superiores del sistema nervioso.

Sin embargo, los opioides no se limitan únicamente a inducir analgesia, sino que participan en la regulación del estado de conciencia del paciente, incluso pueden dar lugar a depresión respiratoria. Es importante tener en cuenta estos efectos que derivan de su capacidad de actuación a nivel de áreas importantes como el tronco encefálico, ya que pueden ser altamente peligrosos. Por este motivo, es de suma importancia mantener una monitorización cuidadosa de los pacientes que se encuentren bajo los efectos de estos fármacos.

Figura 1. Mecanismos de la antinocicepción inducida por opioides. Tomado de Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice<sup>15</sup>.



*“Nota: Los mecanismos de la antinocicepción inducida por opioides se producen por la unión de estos a los receptores opioides en el tronco encefálico y la médula espinal. La disminución del estado de alerta inducida por los mismos se produce por el bloqueo de las proyecciones colinérgicas de excitación desde el tronco encefálico hacia el tálamo y la corteza. ACh: acetilcolina; DRG: ganglios de la raíz dorsal; Glu: glutamato; LDT: área tegmental laterodorsal; mPRF: formación reticular pontina medial; NE: norepinefrina; PAF: fibra aferente periférica; PAG: sustancia gris periacueductal; PN: neurona de proyección; PPT: área tegmental pedunculopontina; RVM: médula ventral rostral.”*

## Farmacocinética

En función del principio activo del que se trate, las variables farmacocinéticas (absorción, distribución, metabolismo, eliminación) varían considerablemente. En este sentido es importante destacar la morfina, ya que es uno de los opioides más utilizados en la práctica clínica. Esta presenta una baja biodisponibilidad cuando se administra por vía oral, ya que posee un importante efecto de primer paso hepático. Es decir, que a su paso por el hígado tras su absorción intestinal se metaboliza gran parte del principio activo, de modo que llega menor cantidad del mismo a la circulación sistémica. Esto hace que la eficacia de la morfina sea limitada por esta vía, de modo que se suele preferir su administración por vía parenteral. En cambio, la oxycodona tiene una mayor biodisponibilidad oral, lo que la convierte en una alternativa más útil para el tratamiento del dolor crónico.

Por el contrario, existen otros opioides de significativa mayor potencia, entre los cuales cabe destacar el fentanilo<sup>18,19</sup>. Se caracteriza por una rápida distribución, dirigiéndose prioritariamente a tejidos altamente perfundidos como el cerebro, corazón, pulmones, riñones y bazo y secundariamente a otros tejidos como músculo o grasa. Su inicio de acción es rápido, comenzando su efecto en un periodo de 2 a 5 minutos, permitiendo un ajuste preciso de las dosis en ambientes quirúrgicos. Además, se trata de un fármaco altamente liposoluble, al contrario que la morfina, lo que resulta en una larga vida media de eliminación, de forma que se acumula en el organismo. Este efecto puede ser interesante a la hora de tratar pacientes con dolor crónico, siendo ampliamente extendido su uso en forma de parches cutáneos.

El remifentanilo, en cambio, es un opioide de acción ultrarrápida y ultracorta. Su inicio de acción es de 1 a 3 minutos, mientras que su vida media de eliminación es de 3 a 10 minutos, gracias a su rápida metabolización por esterasas plasmáticas y tisulares. Estas características lo hacen especialmente útil para su administración en infusión continua en el entorno hospitalario.

### Farmacodinámica

Aparte de proporcionar analgesia, los opioides poseen una serie de efectos que van más allá de la misma. Algunas de sus acciones más reseñables son la sedación, la depresión respiratoria, la miosis y los efectos sobre el aparato digestivo como la reducción de la motilidad intestinal, que puede terminar dando lugar a un cuadro de íleo postoperatorio.

La depresión respiratoria es uno de los efectos adversos más alarmantes de los opioides, así como el principal que debemos vigilar por ser capaz de poner en peligro la vida del paciente. Sin embargo, este efecto depende de la dosis que se administre y se ve acentuado en pacientes con patología respiratoria previa. Se debe a un descenso en la sensibilidad de los centros respiratorios del tronco encefálico ante las situaciones de hipercapnia e hipoxia. Como resultado, se reducen tanto la frecuencia como la profundidad respiratoria<sup>20</sup>.

Con respecto a la analgesia, los opioides carecen de “efecto techo”, lo que se traduce en que la dosis puede aumentarse en relación con la intensidad de los síntomas de cada paciente. No obstante, cuando se incrementa la dosis también lo hace la probabilidad de aparición de efectos secundarios, como las náuseas y vómitos, por lo que es crucial establecer un equilibrio adecuado entre eficacia y seguridad de los mismos.

Como se puede observar, existe una gran variabilidad entre pacientes en cuanto a la respuesta farmacocinética y farmacodinámica de los opioides. Por ello, es primordial la administración personalizada y adaptada a cada uno de ellos, optimizando así su eficacia sin comprometer la seguridad de los pacientes. En este contexto, la anestesia multimodal representa una estrategia prometedora para lograr un mejor control del dolor y disminuir el uso de estos fármacos<sup>21</sup>.

### Anestesia multimodal: fundamentos y estrategias

Como ya se ha mencionado previamente, la combinación de varios agentes analgésicos constituye el principio en el que se basa la anestesia multimodal, cada uno de ellos con mecanismos de acción específicos y complementarios entre sí. Este hecho permite potenciar los efectos analgésicos de forma sinérgica, reduciendo la necesidad de uso opioides y, por ende, los riesgos asociados a su uso<sup>22</sup>.

### Dexmedetomidina

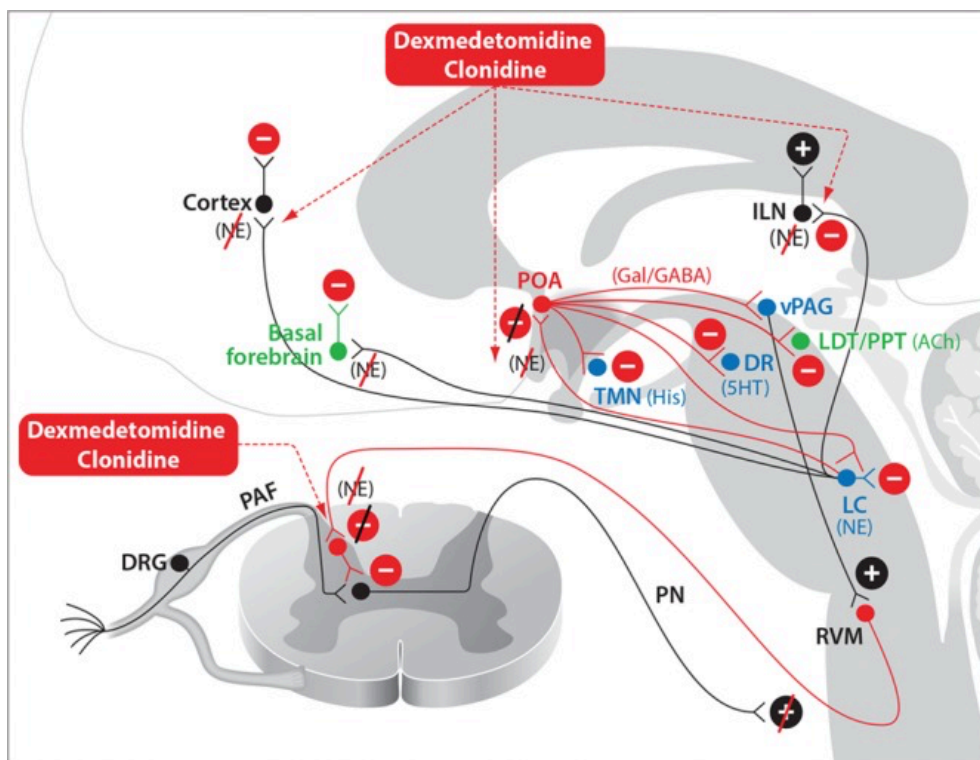
Se trata de un agonista altamente selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos, comúnmente empleado en estrategias multimodales debido a sus propiedades sedantes, analgésicas, ansiolíticas y simpaticolíticas<sup>23,24</sup>. Lo que la hace particularmente atractiva es su perfil farmacológico ya que, a diferencia de otros agentes, tiene un impacto muy reducido sobre la función respiratoria, lo que la convierte en una opción muy interesante para pacientes en los cuales la depresión respiratoria podría representar un gran riesgo para la salud<sup>25</sup>. Estas características han permitido que se haya implementado su uso en numerosos escenarios clínicos, incluyendo las unidades de cuidados intensivos y la anestesia en procedimientos quirúrgicos.

### Mecanismo de acción

Tal y como se representa en la Figura 2, su mecanismo de acción principal se basa en su alta afinidad y selectividad por los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos, especialmente en aquellos situados en el sistema nervioso central, lo que provoca efectos sedantes, ansiolíticos y analgésicos. Actúa principalmente en el locus coeruleus, que se trata de una estructura localizada en el tronco encéfalo que desempeña un papel muy importante a la hora de regular el estado de alerta, el nivel de atención y la percepción del dolor. La activación de este tipo de receptores inhibe la liberación de norepinefrina, reduciendo de esta manera la actividad simpática y provocando los efectos previamente mencionados.

El estado de sedación provocado por la acción de la dexmedetomidina posee grandes similitudes con el sueño natural, particularmente con las fases no REM, debido a su capacidad para activar vías endógenas promotoras del sueño. Diversos estudios han demostrado que dexmedetomidina induce patrones electroencefalográficos (EEG) similares a los observados durante el sueño no REM, especialmente en la etapa 3 del mismo, también conocida como sueño de ondas lentas (SWS)<sup>26</sup>. Asimismo, se ha observado que a pesar de que promueve un nivel profundo de sedación, los pacientes a los que se les administra dexmedetomidina pueden ser fácilmente despertados con estímulos verbales o táctiles suaves, manteniéndose cooperativos y orientados. Esta característica cobra especial importancia en determinados ámbitos en los cuales este fármaco está adquiriendo cada vez mayor protagonismo. Un ejemplo de ello es el entorno de cuidados intensivos, donde se emplea la dexmedetomidina con relativa frecuencia durante la ventilación mecánica con el objetivo de mantener a los pacientes en un estado de sedación consciente de modo que facilite su interacción con el personal sanitario. Del mismo modo, también se ha observado que es especialmente útil en intervenciones llevadas a cabo con anestesia local o regional, en las cuales es importante la comodidad del paciente sin llegar a comprometer su función respiratoria ni su estado de conciencia.

Figura 2. Mecanismos de antinocicepción inducida por dexmedetomidina y clonidina. Tomado de Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice<sup>15</sup>.



*“Nota: La antinocicepción inducida por dexmedetomidina y clonidina ocurre principalmente a través del aumento de la actividad inhibitoria en las vías nociceptivas descendentes. La sedación inducida por dexmedetomidina o clonidina y la pérdida de conciencia inducida por dexmedetomidina ocurren mediante la desinhibición mediada por NE del área preóptica (POA) del hipotálamo y la disminución de la señalización noradrenérgica en el tálamo y la corteza. 5HT: serotonina; ACh: acetilcolina; DA: dopamina; DR: rafe dorsal; DRG: ganglios de la raíz dorsal; GABAA: receptor de ácido  $\gamma$ -aminobutírico subtipo A; Gal: galanina; His: histamina; ILN: núcleo intralaminar del tálamo; LC: locus coeruleus; LDT: área tegmental laterodorsal; NE: norepinefrina; PAF: fibra aferente periférica; PN: neurona de proyección; POA: área preóptica; PPT: área tegmental pedunculopontina; RVM: médula ventral rostral; TMN: núcleo tuberomamilar; vPAG: sustancia gris periacueductal ventral.”*

## Farmacocinética

La dexmedetomidina posee una rápida velocidad de distribución tras ser administrada por vía intravenosa, de forma que es posible alcanzar concentraciones terapéuticas de la misma en un corto periodo de tiempo. Sin embargo, el inicio de acción es algo más lento, siendo alrededor de los 10-15 minutos. Una vez se encuentra en el organismo, se metaboliza principalmente en el hígado a través de dos vías: la glucuronidación y la oxidación mediada por el sistema enzimático del citocromo P450, en particular las isoenzimas CYP2A6 y en menor medida, otras variantes del mismo sistema. Los metabolitos resultantes son inactivos y se eliminan principalmente por vía renal.

La vida media de eliminación es de aproximadamente 2 horas en individuos sanos. En cambio, en algunos casos puede tardar más en eliminarse. Por ejemplo, en casos en los que el paciente no esté estable hemodinámicamente (situaciones de bajo gasto, que son muy frecuentes en pacientes críticos) la eliminación del fármaco se ven alterada<sup>27</sup>. Esto se debe a que el metabolismo de la dexmedetomidina es hepático, como se ha mencionado anteriormente, por lo que según cuánto flujo sanguíneo llegue al hígado la dexmedetomidina tardará más o menos tiempo en ser eliminada<sup>28</sup>.

## Farmacodinámica

A pesar de que la dexmedetomidina posee unos efectos claramente beneficiosos en el organismo, también puede dar lugar a efectos adversos, algunos de ellos relativamente frecuentes como pueden ser la bradicardia o la hipotensión, que tienen lugar como consecuencia de la disminución de la actividad simpática. Sin embargo, se ha observado en algunos casos que se produce paradójicamente una hipertensión transitoria como respuesta al fármaco, especialmente cuando se administra en dosis altas o en bolo. La explicación a este fenómeno es que se produce una estimulación inicial de los receptores  $\alpha_2$  periféricos,

lo que da lugar a una vasoconstricción de carácter temporal antes de que predominen los efectos centrales de reducción de la actividad simpática. Pese a ello, este fenómeno suele tener una corta duración y ser autolimitado.

Tal y como se ha mencionado previamente, una de las mayores ventajas que posee la dexmedetomidina frente a otros agentes utilizados en anestesia es su capacidad de no inducir una depresión respiratoria clínicamente significativa. Por este motivo se está convirtiendo en una alternativa idónea para pacientes con riesgo de insuficiencia respiratoria o aquellos que requieren una sedación prolongada sin comprometer la ventilación espontánea<sup>23</sup>. Además de ello, cabe destacar que su uso permite disminuir la dosis de opioides administrados y mejora la estabilidad hemodinámica. Por otro lado, algunos estudios como el de Bosch et al.<sup>29</sup> han demostrado que empleando la dexmedetomidina en el periodo perioperatorio se puede lograr reducir la incidencia de delirium postoperatorio, una complicación relativamente frecuente.

Por último, según un metaanálisis llevado a cabo por Wang Kun et al.<sup>30</sup>, se demostró que la dexmedetomidina posee un impacto considerable a la hora de modular la respuesta al estrés quirúrgico y la preservación de la función inmunológica. Su administración fue asociada con una disminución en las concentraciones de distintas sustancias en sangre como epinefrina, norepinefrina, cortisol y glucosa, lo que sugiere una disminución de la actividad simpática y del eje hipotálamo-hipofisario suprarrenal. Asimismo, se observó una reducción en los niveles de marcadores inflamatorios como la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la proteína C reactiva (PCR), junto con un aumento en la expresión de células NK, linfocitos B y linfocitos T CD4+, así como una mejora en las proporciones CD4+/CD8+ y Th1/Th2.

Estos resultados obtenidos sugieren que la dexmedetomidina no solamente contribuye a lograr un mejor control del dolor y una mayor estabilidad hemodinámica de los pacientes, sino que también protege la función inmunitaria de los mismos y reduce los niveles de inflamación perioperatoria. A pesar de que en alguna ocasión se han vinculado los agonistas de los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos con efectos hiperglucemiantes (a consecuencia de la inhibición de la secreción de insulina en células beta pancreáticas), se ha visto que la dexmedetomidina parece compensar estos efectos gracias a su modulación de la respuesta neuroendocrina al estrés quirúrgico, lo que podría ser interesante tener en cuenta de cara al control metabólico de los pacientes sometidos a cirugía abdominal.

## Ketamina

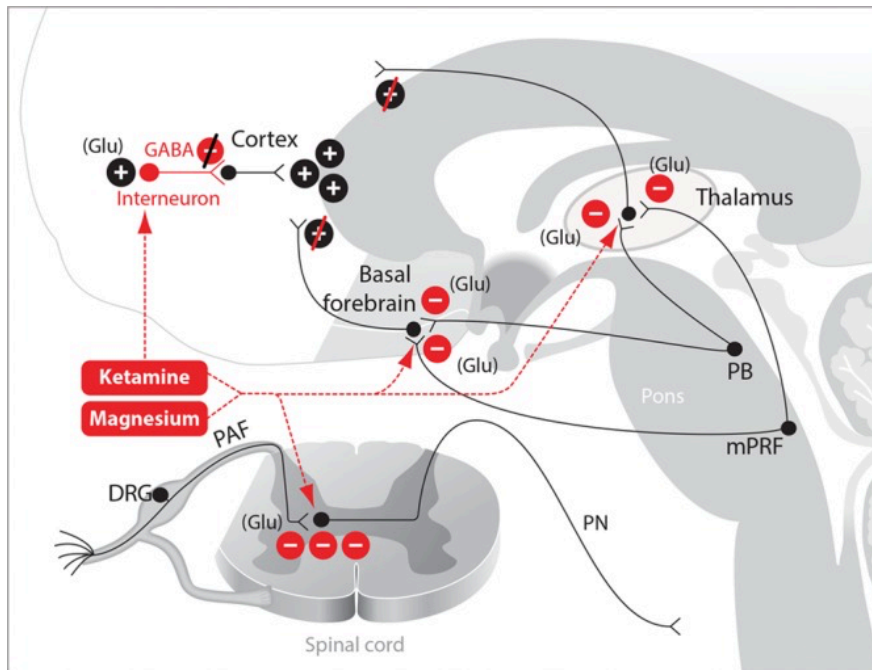
Se trata de un fármaco que en los últimos años ha aumentado su uso en el contexto de la anestesia multimodal, especialmente en los últimos años que se ha extendido esta práctica. Gracias a su elevada versatilidad se considera un fármaco muy eficaz en diferentes situaciones clínicas, desde el manejo del dolor hasta la inducción y el mantenimiento de la anestesia general. Adicionalmente, se ha visto que es muy útil en pacientes con dolor neuropático o refractario a otros tratamientos. Al igual que la dexmedetomidina, este fármaco tiene una gran ventaja: es capaz de proporcionar una analgesia muy eficaz sin llegar a comprometer gravemente la función respiratoria. Esto lo convierte en una alternativa idónea para pacientes en los cuales es interesante disminuir el riesgo de opioides, bien por riesgo de dependencia o bien por riesgo de insuficiencia respiratoria o patología previa. Además, la ketamina tiene gran potencial en el tratamiento de trastornos psiquiátricos como algunos tipos de depresión resistente a otras líneas de tratamiento, lo que ha provocado que cada vez el interés en su estudio e implementación sea mayor<sup>31</sup>.

## Mecanismo de acción

Como se observa en la Figura 3, la ketamina actúa como antagonista no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Cuando bloquea estos receptores, uniéndose a ellos para impedir la entrada de iones de calcio y sodio a través del canal, se inhibe la transmisión de señales excitatorias en el sistema nervioso central. Es importante destacar que esta inhibición de la actividad excitatoria juega un papel clave en su capacidad para inducir un estado de inconsciencia y analgesia.

Sin embargo, la acción de la ketamina no se limita únicamente a estos receptores, ya que también interactúa con otros. Entre estos, se incluyen los receptores de ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), que se encargan de la transmisión de señales excitatorias; los canales hiperpolarización-activados y nucleótido cíclico-gateados (HCN) que regulan la excitabilidad neuronal; y los receptores opioides y los receptores monoaminérgicos<sup>32</sup>, que están involucrados en la modulación del dolor y el estado de ánimo. Esta acción múltiple de la ketamina es el motivo por el cual es altamente eficaz en una variedad de contextos clínicos y lo que explica que tenga un amplio rango de efectos farmacológicos<sup>33</sup>. Del mismo modo, al ser eficaz y rápido incluso en dosis subanestésicas, cada vez está ganando mayor protagonismo en entornos no quirúrgicos, como en casos de manejo del dolor refractario.

Figura 3. Mecanismos de antinocicepción inducida por ketamina y magnesio. Tomado de Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice<sup>15</sup>.



“Nota: Los mecanismos de la antinocicepción inducida por ketamina y magnesio se producen principalmente por el bloqueo de los receptores glutamatérgicos en la médula espinal y en las proyecciones de excitación que emergen del tronco encefálico. La ketamina, a bajas dosis, bloquea las interneuronas GABAérgicas. DRG: ganglios de la raíz dorsal; GABA: ácido  $\gamma$ -aminobutírico; Glu: glutamato; mPRF: formación reticular pontina medial; PAF: fibra aferente periférica; PB: núcleo parabrancial; PN: neurona de proyección.”

### Farmacocinética

En cuanto a la farmacocinética de la ketamina, es importante destacar cómo se comporta tras su administración por vía intravenosa, ya que es la que se emplea de manera habitual. Su inicio de acción es particularmente rápido<sup>34</sup>, mientras que cuando se administra por vía intramuscular es ligeramente más lento. Teniendo en cuenta esta alternativa, se considera una opción especialmente eficaz en escenarios donde el acceso venoso es limitado. Otras vías de administración, como la oral e intranasal, presentan una biodisponibilidad menor debido al metabolismo de primer paso hepático, pero aún pueden ser útiles en contextos específicos.

En cuanto a las dosis eficaces, cuando se administran por vía intravenosa oscilan entre 0,15-0,5 mg/kg, mientras que en infusión continua está entre 0,1-0,2 mg/kg/h. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los efectos psicosensores aumentan cuando se

emplean dosis superiores a 0,3 mg/kg, lo cual debe tenerse en cuenta si se quiere utilizar como analgésico.

Es importante destacar que la ketamina se metaboliza en el hígado a través de diversas isoenzimas del citocromo P450 (CYP2B6 y CYP3A4)<sup>35</sup>. Esto da lugar a otros metabolitos inactivos, como la norketamina, que también contribuye a sus efectos clínicos. Con respecto a la eliminación, ésta se lleva a cabo por vía renal. La vida media de eliminación oscila entre las 1,5 y las 5 horas, en lo cual influyen considerablemente algunos factores como la edad o las comorbilidades del paciente.

### Farmacodinámica

Los efectos clínicos incluyen analgesia, sedación y disociación. Este último es un estado de desconexión entre la percepción sensorial y la respuesta a estímulos externos. A dosis inferiores a las empleadas en anestesia, la ketamina también ha demostrado tener efectos antidepresivos, mejorando algunos de los síntomas característicos como la anhedonia y la ideación suicida en pacientes con depresión resistente al tratamiento<sup>36</sup>. Este efecto que posee este fármaco ha provocado un aumento del interés por el mismo en el campo de la psiquiatría<sup>37</sup>, si bien no es objeto del presente trabajo.

Aparte de tener efectos en el SNC, la ketamina puede dar lugar a cambios hemodinámicos significativos, incluyendo un incremento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. Este efecto se debe a que inhibe la recaptación de catecolaminas en el extremo terminal del sistema nervioso simpático. Por ello, se ha ido convirtiendo en una opción atractiva en pacientes que se encuentran hemodinámicamente inestables, aunque siempre debe usarse con precaución en aquellos que tengan enfermedades cardiovasculares preexistentes.

En el contexto de la anestesia multimodal, la ketamina ofrece múltiples ventajas. Se trata de un agente útil para situaciones en las que otros agentes anestésicos pueden generar hipotensión<sup>38</sup>. Estos pacientes se mantienen con un estado de analgesia profundo, pero mantienen los ojos abiertos y conservan muchos reflejos (corneal, tusígeno, deglutorio). De la misma manera, se ha podido comprobar que es altamente eficaz a la hora de tratar episodios de dolor agudo, en los que es vital un inicio de acción rápido y una alta intensidad de la analgesia, todo ello sin comprometer la función respiratoria. Un ejemplo muy ilustrativo serían procedimientos breves pero muy dolorosos. En combinación con otros analgésicos y anestésicos, la ketamina potencia la eficacia del control del dolor al mismo tiempo que favorece una recuperación más rápida y con menos complicaciones que con los opioides.

## Anestesia regional

Por último, un recurso muy utilizado en determinados tipos de procedimientos es la anestesia regional. Algunas de las técnicas que comprende, como los bloqueos nerviosos periféricos, pueden resultar muy interesantes en el ámbito de un enfoque multimodal. Asimismo, cobran especial relevancia en escenarios como la cirugía abdominal, ya que se trata de procedimientos muy dolorosos (tanto durante como después de la intervención). Gracias a su implementación, se logra bloquear la sensibilidad de toda una metámera, ayudando por consiguiente a disminuir la dosis de otros analgésicos<sup>39</sup>.

## Mecanismo de acción

El funcionamiento de estos bloqueos nerviosos se basa en la administración de fármacos anestésicos locales (bupivacaína, mepivacaína...) en las zonas próximas a los nervios periféricos. El objetivo de esta técnica consiste en interrumpir la transmisión de señales nociceptivas al sistema nervioso central. El mecanismo de acción de estos fármacos consiste en el bloqueo de los canales de Na dependientes de voltaje en las membranas neuronales. Gracias a ello, se impide la despolarización de las neuronas y no se propaga el impulso nervioso, lo que provoca un bloqueo sensitivo (y en algunos casos, motor). Según la concentración y el volumen del fármaco administrado, el efecto del mismo puede variar desde tan sólo unas pocas horas hasta más de un día. Esta característica es especialmente relevante en el control del dolor postoperatorio<sup>40</sup>.

En el ámbito de la cirugía abdominal, los bloqueos nerviosos periféricos han demostrado ser altamente efectivos para lograr una reducción del uso de opioides. Algunos de los bloqueos más utilizados en este tipo de intervenciones son el bloqueo del plano transversal del abdomen (TAP), el bloqueo del plano del cuadrado lumbar (QL) y el bloqueo de la vaina del recto<sup>41</sup>. Concretamente, el bloqueo TAP es particularmente útil en cirugías laparoscópicas y abiertas, ya que ofrece una analgesia eficaz de la pared abdominal a través de la infiltración del anestésico en el plano de la fascia entre los músculos oblicuo interno y transversal del abdomen. En cambio, el bloqueo del plano del cuadrado lumbar, cuya administración tiene lugar en una región más posterior del abdomen, brinda un control del dolor más extenso y a su vez prolongado. Esto lo hace interesante de cara a procedimientos mayores o en pacientes que presentan elevado riesgo de dolor postoperatorio. Por su parte, el bloqueo de la vaina del recto está dirigido a la línea media de la pared abdominal. Por ello, se trata de una técnica muy valiosa en procedimientos infraumbilicales como las reparaciones de hernias o en cesáreas.

Su capacidad para reducir el uso de opioides en el postoperatorio es una de las principales ventajas de este tipo de técnicas, ya que también disminuyen la incidencia de los efectos adversos que los opioides provocan<sup>42</sup>.

### **Relevancia clínica y justificación del estudio**

Existen varios motivos por los cuales tiene especial importancia llevar a cabo un estudio que compare la anestesia tradicional, basada en opioides, con la anestesia multimodal. En primer lugar, la anestesia baja en opioides o sin ellos parece ser más eficaz a la hora de controlar el dolor postoperatorio, en comparación con la anestesia tradicional. Por otra parte, disminuyendo el uso de opioides quizás se podrían disminuir o llegar a evitar muchos de los efectos adversos que se asocian a los mismos, como se ha explicado anteriormente.

Del mismo modo, parece que la anestesia multimodal también proporciona mayor estabilidad hemodinámica durante las intervenciones. Algunos de los fármacos que se emplean, como la dexmedetomidina y la ketamina, han demostrado ser capaces de mantener la presión arterial y la frecuencia cardíaca en valores estables, lo que es especialmente beneficioso en pacientes con comorbilidades asociadas. Asimismo, esta estabilidad es de vital importancia a la hora de reducir las complicaciones perioperatorias, sobre todo teniendo en cuenta que la cirugía abdominal engloba multitud de procedimientos de alta complejidad.

Otro punto a tener en cuenta es la calidad de la recuperación postoperatoria. Los pacientes a los que se les administra un régimen de anestesia multimodal con frecuencia se recuperan de una forma más rápida y con menos complicaciones, ya que muchas de estas se asocian con el consumo de opioides. Como consecuencia de ello, los pacientes permanecen menos días ingresados en el hospital y con menor necesidad de cuidados intensivos. Esta mejoría tiene un impacto en la eficiencia del sistema de salud y en la calidad de vida de los pacientes.

También es importante destacar la influencia de la anestesia multimodal en la función cognitiva postoperatoria de los pacientes, especialmente en aquellos más añosos. La evidencia parece mostrar que un régimen bajo en opioides reduce la incidencia de disfunción cognitiva postoperatoria, que supone un problema frecuente en la población geriátrica.

Por último, quizás uno de los motivos más importantes por los cuales es conveniente investigar acerca de este régimen alternativo de anestesia, es la reciente “crisis de opioides”. En los últimos años se ha convertido en una de las mayores emergencias de salud pública, afectando a muchos países del mundo, especialmente a Estados Unidos.

El comienzo de esta crisis tiene sus raíces en una prescripción excesiva de medicamentos del grupo de los opiáceos durante muchos años. Sumado a ello, los pacientes tenían fácil acceso a los mismos, de forma que se combinó su eficacia analgésica con su potencial adictivo, provocando una alta incidencia de adicción, sobredosis e incluso fallecimiento de los afectados. Además, a largo plazo estos fármacos hacen que cada vez sea necesaria una dosis mayor para brindar los mismos efectos clínicos, de forma que se aumenta el riesgo de sobredosis fatal.

Esta reciente crisis ha tenido unas repercusiones completamente devastadoras, no solamente en la salud de los individuos afectados, sino también en los sistemas de salud, los recursos sociales y la economía en general. Por este motivo, la anestesia multimodal supone hoy en día una estrategia prometedora a la hora de reducir la necesidad de opioides para manejar el dolor.

## 5. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es evaluar la efectividad de la anestesia multimodal en el control del dolor postoperatorio en cirugía abdominal, en comparación con las guías clínicas tradicionales basadas en opioides.

Dentro de los objetivos secundarios, se pretende investigar si estas nuevas estrategias son capaces de reducir los efectos adversos asociados a los opioides, tales como las náuseas y vómitos, la depresión respiratoria, o el riesgo de dependencia que poseen. Al mismo tiempo, se busca analizar la incidencia de complicaciones postoperatorias en ambos grupos de pacientes. Se comprobará si existen diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria, en la incidencia de disfunción cognitiva y en la necesidad de analgésicos de rescate. Finalmente, se pretende determinar cuál de las dos estrategias permite mejorar la experiencia global del paciente.

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática consultando la base de datos científica de Pubmed.

### Estrategia de búsqueda

Las publicaciones se identificaron utilizando la estrategia de búsqueda PICO, que combinó palabras clave relevantes (Tabla 1). Tras ello, se revisó la bibliografía de los estudios incluidos para identificar publicaciones adicionales relevantes.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda para la revisión sistemática sobre anestesia libre de opioides (OFA) o baja en opioides (OLA) vs. con opioides en cirugía abdominal.

Categoría	Término
Población	"Abdominal Surgery" OR "Laparotomy" OR "Laparoscopy"
	"Colorectal Surgery" OR "Cholecystectomy" OR "Colectomy" OR "Appendectomy" OR "Gastrointestinal Surgery"
Intervención	"Opioid-Free Anesthesia" OR "OFA" OR "Opioid-Low Anesthesia" OR "OLA"
	"Multimodal Analgesia" OR "Multimodal Pain Management"
	"Peripheral Nerve Block" OR "Dexmetomidine" OR "Ketamine"
Comparación	"Opioid-Based Anesthesia" OR "Opioid-Analgesia"
	"Fentanyl" OR "Remifentanyl" OR "Morphine" OR "Dexmetomidine" OR "Ketamine"
Resultados (outcome)	"Postoperative Pain" OR "Opioid Consumption"
	"Postoperative Nausea and Vomiting" OR "PONV" OR "Recovery Time" OR "Length of Hospital Stay"
	"Adverse Effects" OR "Complications" OR "Respiratory Depression"

### Criterios de inclusión y exclusión

Los estudios que se incluyeron en la revisión fueron tanto de tipo experimentales (ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados) como observacionales (cohorte, casos y controles y transversales). Dentro de estos últimos, se incluyeron por igual tanto aquellos prospectivos como los retrospectivos.

Se estableció un límite de antigüedad de un máximo de diez años (2015–2025), con el objetivo de garantizar la actualidad y relevancia de la información. Asimismo, se limitó la búsqueda a publicaciones en idioma inglés o español, ya que son los idiomas dominantes en la literatura científica. Finalmente, se priorizó la selección de artículos con disponibilidad de “Free Full Text” (texto completo gratuito) para asegurar que hubiera acceso completo al contenido del estudio, permitiendo una lectura exhaustiva de la metodología empleada, los resultados y las conclusiones.

Por otro lado, se excluyeron todos aquellos estudios que tuvieran más de diez años de antigüedad y los que no estaban escritos en idioma inglés o español. También se descartaron las revisiones sistemáticas, las revisiones narrativas y los estudios de casos, por tener menor nivel de evidencia científica. Los metaanálisis igualmente se excluyeron por tratarse en sí mismos de una síntesis de varios estudios. Del mismo modo, se eliminaron todos aquellos trabajos que no trataran de forma específica procedimientos relacionados con la cirugía abdominal, al no ajustarse al tema tratado en la revisión.

### **Proceso de selección**

El proceso de selección se llevó a cabo en dos fases. En la primera, se analizaron los títulos y los resúmenes de los artículos identificados en la búsqueda y se seleccionaron aquellos estudios que comparasen el uso de opioides con la anestesia multimodal. Tras ello, en la segunda fase, se llevó a cabo una revisión exhaustiva de cada artículo en su totalidad para comprobar que cumplía los criterios de inclusión y exclusión, así como para confirmar que era de relevancia para incluir en la revisión sistemática. Además, también se descartaron todos los artículos que, a pesar de abordar este tema, se desarrollaban en otro contexto diferente al de la cirugía abdominal.

La búsqueda finalmente mostró un total de 83 títulos, los cuales fueron evaluados para determinar su relevancia en función de los criterios de elegibilidad establecidos. Tras el proceso de selección, se determinó que 15 estudios cumplían con los requisitos necesarios para ser incluidos en la revisión.

## **7. RESULTADOS**

Dentro de estos 15 estudios seleccionados, la mayoría correspondían a ensayos clínicos aleatorizados, sumando un total de 11 publicaciones que evaluaban distintas estrategias de analgesia en el contexto de la cirugía abdominal. Por otro lado, los 4 estudios restantes eran de tipo observacional. De ellos, 2 fueron clasificados como estudios prospectivos, en los cuales los datos fueron recopilados en tiempo real siguiendo un protocolo previamente definido. En cambio, los otros 2 correspondían a estudios retrospectivos, en los cuales se analizaron registros clínicos previos para sacar las conclusiones que se investigaban.

### **Características generales de los estudios**

Las tablas 2 y 3, de estudios observacionales y ensayos clínicos respectivamente, resumen las principales variables de los pacientes, como son el tamaño de la muestra, las edades y las características específicas de los grupos de pacientes incluidos en los estudios.

#### **Estudios observacionales** (tabla 2)

En cuanto al tamaño de muestra, los estudios incluyen una amplia variedad de números de pacientes, desde los 80 participantes del estudio de Jipa et al.<sup>43</sup>, hasta los 842 pacientes en el de Gedda et al.<sup>44</sup> Con un tamaño de muestra intermedio, el estudio de Ulbing et al.<sup>45</sup> incluyó a 99 pacientes y el estudio de Arco de la Torre et al.<sup>46</sup> también reunió a 99 pacientes, con una distribución algo diferente entre los grupos (48 en el grupo OFA y 51 en el grupo no OFA).

Acerca de la edad, los rangos varían considerablemente. El estudio de Gedda et al.<sup>44</sup> tuvo una media de edad de 64.6 años ( $\pm 15.5$ ). En comparación, los estudios de Ulbing et al.<sup>45</sup> y Arco de la Torre et al.<sup>46</sup> incluyeron pacientes de edades más jóvenes, con rangos entre 18 y 65 años y entre 27 y 65 años respectivamente. Jipa et al.<sup>43</sup> no especificaron la edad media.

Respecto al diseño del estudio, la mayoría de los trabajos utilizan estudios de cohorte o estudios observacionales. Gedda et al.<sup>44</sup> llevaron a cabo un estudio de cohorte retrospectivo con 842 pacientes, mientras que Ulbing et al.<sup>45</sup> realizaron un estudio prospectivo observacional con 99 pacientes. Jipa et al.<sup>43</sup>, en cambio, optaron por un diseño aleatorizado y monocéntrico, aunque con una muestra menor de 80 pacientes. El estudio de Arco de la Torre et al.<sup>46</sup> también fue retrospectivo y comparativo, con 99 pacientes en total.

Tabla 2. Características generales de los estudios observacionales incluidos.

Autor (Año)	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra (Distribución)	Edad	Características de los Pacientes
Jipa et al. (2022)	Rumanía	Estudio clínico, observacional, aleatorizado, monocéntrico	80 pacientes divididos en tres grupos: 32 en el grupo estándar (C), 26 en el grupo co-analgésico (Co-A) y 22 en el grupo epidural (EA).	No especificado	Pacientes propuestos para cirugía abdominal mayor. Se excluyeron aquellos con coagulopatías heredadas o adquiridas, inflamación o infección local en el sitio de punción epidural, arritmias mayores, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, dolor crónico y demencia severa.
Gedda et al. (2023)	Suecia	Estudio cohorte retrospectivo	842 pacientes en total: 421 hombres y 421 mujeres	Media 64.6 años ± 15.5 (desviación estándar)	Pacientes sometidos a cirugía colorrectal mayor (laparoscopia o laparotomía) entre enero de 2016 y diciembre de 2019. Se excluyeron aquellos se sometieron a cirugía por incisión paraestomal.
Ulbing et al. (2023)	Austria	Estudio prospectivo, observacional, cohorte	99 pacientes en total: 50 en el grupo OFA (anestesia libre de opioides) y 49 en el grupo OBA (anestesia general balanceada con opioides).	18-65 años	Pacientes con índice de masa corporal (IMC) superior a 35 kg/m <sup>2</sup> , sometidos a cirugía bariátrica de primera intervención y que podían ser entrevistados postoperatoriamente. Se excluyeron aquellos con cambios intraoperatorios en el régimen anestésico (de OFA a OBA o viceversa), aquellos que no podían ser entrevistados postoperatoriamente debido a barreras de idioma o falta de disponibilidad del equipo de estudio.
Arco de la Torre et al. (2024)	España	Estudio retrospectivo comparativo	99 pacientes: 48 grupo OFA, 51 grupo no OFA (un paciente excluido por reintervención)	27-65 años (mayoría 41-60)	Pacientes obesos (principalmente), EPOC, SAOS, alérgicos a opioides o con dependencia/adicción.

En relación con las características de los pacientes, los estudios de Jipa et al.<sup>43</sup> y Ulbing et al.<sup>45</sup> excluyeron a pacientes con problemas graves de salud como insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, coagulopatías o demencia severa. El estudio de Gedda et al.<sup>44</sup> se centró en pacientes sometidos a cirugía colorrectal mayor y excluyó aquellos con cirugías paraestomales. En cambio, los estudios de Ulbing et al.<sup>45</sup> y Arco de la Torre et al.<sup>46</sup> incluyeron a pacientes con obesidad y comorbilidades como EPOC y SAOS. Además, Arco de la Torre et al.<sup>46</sup> consideraron a pacientes con alergias a opioides o dependencia de estos.

### Ensayos clínicos (tabla 3)

En relación con el tamaño de muestra, los estudios presentaron una amplia gama de participantes. El estudio de Yu et al.<sup>47</sup> fue el más grande con 150 pacientes, seguido de An et al.<sup>48</sup> con 102 pacientes. Otros estudios, como Ghimire et al.<sup>49</sup> y Toleska et al.<sup>50</sup>, incluyeron 64 y 80 pacientes, respectivamente.

Respecto al diseño del estudio, predominan los ensayos clínicos aleatorizados y controlados, con varios de ellos también utilizando ciego simple o doble para reducir los sesgos. Liu et al.<sup>51</sup> y Vishnuraj et al.<sup>52</sup> utilizaron ensayos clínicos aleatorizados y dobles ciegos. Ghimire et al.<sup>49</sup>, Do et al.<sup>53</sup>, Mieszczanski et al.<sup>54</sup>, Yu et al.<sup>47</sup> y Hao et al.<sup>55</sup> también fueron aleatorizados y controlados, pero con ciego simple.

En cuanto a la edad de los pacientes, todos los estudios incluyeron adultos, pero con rangos de edad distintos. La mayoría de los estudios incluyeron pacientes adultos jóvenes y de mediana edad, (como ambos de Toleska et al.<sup>56</sup> y Yu et al.<sup>47</sup>), mientras que Liu et al.<sup>51</sup> se centró en una población de  $\geq 65$  años. Mieszczanski et al.<sup>54</sup> incluyó una población de 18 a 65 años, con criterios específicos para asegurar que los pacientes pudieran cooperar con la evaluación del dolor.

Por lo que se refiere a las características de los pacientes seleccionados, la mayoría de los estudios se centró en pacientes con clasificación ASA I-II, es decir, pacientes con buen estado general de salud. Algunos estudios, como Elshafie et al.<sup>57</sup> y Liu et al.<sup>51</sup>, incluyeron pacientes con afecciones específicas como cirrosis hepática o problemas gastrointestinales, pero todos excluyeron a aquellos con enfermedades graves, como insuficiencia hepática o renal, enfermedades cardíacas, trastornos psiquiátricos o aquellos con comorbilidades significativas, como obesidad severa o dolor crónico.

Tabla 3. Características generales de los ensayos clínicos incluidos.

Autor (Año)	País	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra (Distribución)	Edad	Características de los Pacientes Seleccionados
<b>Ghimire et al. (2020)</b>	Nepal	Ensayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego	64 pacientes: 32 grupo lidocaína, 32 grupo placebo (suero salino)	18-65 años	Pacientes masculinos, ASA I-II, sin obesidad, sin antecedentes de enfermedades cardíacas, hepáticas o renales, sin trastornos psiquiátricos, sin uso de medicamentos para el dolor ni antiarrítmicos.
<b>Toleska et al. (2022)</b>	Macedonia	Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado	80 pacientes: 40 grupo fentanilo, 40 grupo anestesia libre de opioides	20-65 años	Pacientes con clasificación ASA I y II, programados para colecistectomía laparoscópica. Se excluyeron pacientes con ASA III, IV y V, alergias a los fármacos del estudio, embarazo, insuficiencia renal, hepática, cardíaca, psiquiátrica o dolor crónico.
<b>Do et al. (2022)</b>	Canadá	Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, con ciego simple	76 pacientes: 39 grupo OA, 37 grupo OFA	Mayores de 18 años	Pacientes adultos sometidos a cirugía general ambulatoria abdominal (colecistectomía, apendicectomía, reparación de hernia) o mastectomía (mastectomía parcial o total). Se excluyeron pacientes con contraindicaciones a los medicamentos, uso de opioides preoperatorios, condiciones que afectaran la evaluación de resultados, y complicaciones intraoperatorias o tempranas que requirieron hospitalización.
<b>Elshafie et al. (2022)</b>	Egipto	Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado	43 pacientes: 22 grupo OFA + ESPB, 21 grupo convencional	18-65 años	Pacientes con cirrosis, candidatos a resección hepática con clasificación Child A. Se excluyeron pacientes con insuficiencia hepática aguda significativa, hipertensión no controlada, alergias a medicamentos, adicción a opioides, IMC > 40, y aquellos que no querían participar.
<b>An et al. (2022)</b>	China	Ensayo clínico aleatorizado	102 pacientes: 51 grupo OFA, 51 grupo OA	18-65 años	Pacientes ASA I-II, programados para colectomía laparoscópica radical electiva. Se excluyeron pacientes con alergia a los fármacos, enfermedades neurológicas, trastornos psiquiátricos, insuficiencia hepática o renal, dolor crónico, abuso de sustancias, embarazo o lactancia, incapacidad para evaluar el dolor o usar PCA, uso de $\beta$ -bloqueantes con FC <50 lpm e IMC >30 kg/m <sup>2</sup> .

<b>Toleska et al. (2023)</b>	Macedonia	Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado	60 pacientes: 20 grupo OBA, 20 grupo LOA, 20 grupo OFA	45-70 años	Pacientes ASA I-III, programados para cirugía colorrectal abierta y dispuestos a recibir analgesia epidural torácica. Se excluyeron pacientes ASA IV-V, uso crónico de benzodiazepinas y opioides, dolor crónico o historia de enfermedad psiquiátrica.
<b>Mieszczanski et al. (2023)</b>	Polonia	Ensayo clínico aleatorizado, controlado, con ciego simple	59 pacientes: 30 grupo OFA, 29 MMA (anestesia multimodal)	18-65 años	Pacientes ASA I-II, candidatos para cirugía de gastrectomía en manga laparoscópica, con IMC > 40, o > 35 con comorbilidades. Se excluyeron aquellos que no podían cooperar con la evaluación del dolor, los que se sometían a cirugía de revisión, o con alergia a los fármacos empleados.
<b>Yu et al. (2023)</b>	China	Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, con ciego simple	150 pacientes: 75 grupo OFA, 75 grupo OBA	18-65 años	Pacientes adultos con clasificación ASA I o II, programados para colecistectomía laparoscópica. Se excluyeron pacientes con IMC $\geq$ 30, enfermedades hepáticas o renales, coagulopatías, abuso de alcohol o drogas, ASA $\geq$ III, bradicardia basal $\leq$ 50 lpm, embarazadas, con antecedentes de dolor crónico, alergias a medicamentos o problemas de comunicación.
<b>Hao et al. (2023)</b>	China	Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, con ciego simple	80 pacientes: 40 grupo OFA, 40 grupo OA	20-60 años	Pacientes con clasificación ASA I y II, programados para colecistectomía laparoscópica. Se excluyeron pacientes con enfermedades graves cardíacas, pulmonares o psiquiátricas, hipotensión, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, alergia a los fármacos, en lactancia, menstruación o IMC > 30.
<b>Liu et al. (2024)</b>	China	Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, con doble ciego	60 pacientes: 30 grupo sufentanilo, 30 grupo sufentanilo + esketamina	$\geq$ 65 años	Pacientes ASA I-III, programados para cirugía gastrointestinal. Se excluyeron pacientes con insuficiencia hepática/renal, antecedentes de enfermedades psiquiátricas, abuso de drogas, intolerancia o alergia a los fármacos, y aquellos que recibieron transfusiones sanguíneas durante la cirugía.
<b>Vishnuraj et al. (2024)</b>	India	Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, con doble ciego	88 pacientes: 44 grupo libre de opioides, 44 grupo opioides	18-60 años	Pacientes ASA I-II, BMI 18-35 kg/m <sup>2</sup> , programados para colecistectomía laparoscópica electiva. Se excluyeron pacientes con IMC > 35, embarazo, lactancia, enfermedades hepáticas, renales, cardíacas, abuso de alcohol o drogas, enfermedades psiquiátricas y dolor crónico (más de 6 meses).

## Resultados obtenidos en las variables incluidas

En las tablas 4 y 5, se presentan los resultados obtenidos de los estudios incluidos en la revisión, centrándose en las intervenciones utilizadas y su impacto en los parámetros evaluados. Estas tablas resumen las intervenciones aplicadas en cada estudio, los parámetros evaluados y los principales resultados obtenidos, ofreciendo una visión integral de la efectividad de cada enfoque anestésico en términos de control del dolor, uso de opioides, efectos secundarios y calidad de recuperación postoperatoria.

### Estudios observacionales (tabla 4)

Para obtener los resultados, se emplearon diferentes herramientas y se analizaron distintas variables. Jipa, M. et al.<sup>43</sup> utilizaron la escala visual analógica (EVA) para medir la intensidad del dolor postoperatorio, así como la dosis de fentanilo intraoperatorio, la dosis de morfina postoperatoria, la concentración de sevoflurano intraoperatorio, la incidencia de disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO) y la incidencia de NVPO. Ulbing et al.<sup>45</sup> también utilizaron la escala VAS para medir el dolor postoperatorio, así como el cuestionario de calidad de recuperación-40 (QoR-40) y el consumo de opioides (piritramida). En el estudio de Gedda et al.<sup>44</sup>, se midió la cantidad total de opioides consumidos durante los primeros cinco días postoperatorios en equivalentes de miligramos de morfina (MME). Por otro lado, en el estudio de Arco de la Torre et al.<sup>44</sup>, se analizó el uso de rescates analgésicos con opioides mayores en las primeras 24 horas.

Cada estudio evaluó diferentes enfoques para el manejo del dolor y la anestesia. Jipa, M. et al.<sup>43</sup> compararon la analgesia multimodal (ketamina/lidocaína) y la analgesia epidural con un régimen estándar de opioides. Ulbing et al.<sup>45</sup> compararon la OFA con la anestesia baja en opioides (OLA). Arco de la Torre et al.<sup>46</sup> también compararon OFA con anestesia general con opioides. Gedda et al.<sup>44</sup> implementaron un protocolo de analgesia multimodal que incluía un régimen de opioides individualizado, gabapentina regular y clonidina de rescate.

En cuanto a resultados obtenidos, el estudio de Jipa, M. et al.<sup>43</sup>, se observó una disminución significativa en el dolor postoperatorio (medido por la escala EVA) y en el consumo de opioides con los regímenes analgésicos multimodales en comparación con el grupo de control. También se redujo la DCPO con analgesia epidural. Sin embargo, no se encontraron diferencias en las NVPO. Ulbing et al.<sup>45</sup> encontraron que el grupo con OFA reportó menos dolor postoperatorio a las 24 y 48 horas, además de una mejor recuperación y menor necesidad de opioides postoperatorios.

Tabla 4. Dominios explorados, medidas y resultados obtenidos en los estudios observacionales incluidos.

Autor (año)	Dominios explorados	Medidas de resultados	Resultados principales
<b>Jipa et al. (2022)</b>	Intensidad del dolor postoperatorio, dosis de fentanilo intraoperatorio, dosis de morfina postoperatoria, concentración de sevoflurano intraoperatorio, disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO), náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO).	Escala visual analógica (EVA) a las 1h, 6h y 12h postoperatorias. Dosis documentadas por el anestesiólogo y enfermeras de la UCI. CAM-ICU para DCPO. Dosis de ondansetrón para NVPO.	La analgesia multimodal (ketamina/lidocaína o analgesia epidural) disminuyó el dolor y las dosis de opioides postoperatorios. La analgesia epidural redujo la concentración de sevoflurano y la incidencia de DCPO. No hubo diferencias significativas en la severidad de las náuseas y los vómitos postoperatorios entre los grupos.
<b>Ulbing et al. (2023)</b>	Dolor postoperatorio, calidad de recuperación y requerimiento de opioides postoperatorios.	Escala visual analógica (EVA) a las 24 y 48 horas. Cuestionario de calidad de recuperación-40 (QoR-40). Consumo de opioides (pir tramida) registrado a las 24 horas.	La anestesia libre de opioides (OFA) resultó en menos dolor postoperatorio, menores requerimientos de opioides y una mejor recuperación postoperatoria en comparación con la anestesia basada en opioides (OBA). Los pacientes del grupo OFA mostraron puntuaciones EVA significativamente más bajas y puntuaciones QoR-40 más altas.
<b>Gedda et al. (2023)</b>	Cantidad de opioides administrados intravenosos y orales en el hospital el día de la cirugía y los 5 primeros días postoperatorios.	Equivalentes de miligramos de morfina (MME).	Un protocolo de analgesia multimodal, que incluye un régimen de opioides individualizado y gabapentina regular, se asoció con una disminución significativa en el consumo de opioides postoperatorios. La gabapentina regular y un régimen de opioides individualizado fueron los componentes más fuertemente asociados con esta disminución.
<b>Arco de la Torre et al. (2024)</b>	Uso de rescates analgésicos con opioides mayores en las primeras 24 horas postoperatorias y terapia antiemética para náuseas y vómitos postoperatorios.	Escala visual analógica (EVA) para el dolor (con un valor de referencia superior a 4). Registro del uso de antieméticos.	La anestesia libre de opioides (OFA) se asoció con una menor necesidad de rescates de opioides mayores en comparación con la anestesia general con opioides. No se encontraron diferencias significativas en la necesidad de terapia antiemética entre ambos grupos.

En el estudio de Arco de la Torre et al.<sup>46</sup>, los pacientes que recibieron anestesia convencional requerían más opioides en el postoperatorio inmediato en comparación con los que recibieron OFA. Aunque hubo una ligera diferencia en el uso de antieméticos, no fue estadísticamente significativa. Por otro lado, Gedda et al.<sup>44</sup> implementaron un protocolo de analgesia multimodal en cirugía colorrectal mayor, que incluyó un régimen de opioides individualizado y gabapentina regular, lo que resultó en una disminución significativa del consumo de opioides postoperatorios.

### Ensayos clínicos (tabla 5)

Varios estudios encontraron que las técnicas de anestesia multimodal pueden reducir eficazmente el consumo de opioides y mejorar el manejo del dolor postoperatorio. Ghimire et al.<sup>49</sup> encontraron que la infusión de lidocaína llevó a un menor consumo de morfina y redujo el dolor postoperatorio. De manera similar, Elshafie et al.<sup>57</sup> demostraron que el bloqueo del plano erector espinal (BPEE) con OFA redujo el consumo de fentanilo. Toleska et al.<sup>50</sup> encontraron que un grupo con OFA tuvo menores puntuaciones de dolor en varios puntos postoperatorios y requirió menos medicación de rescate con opioides. Yu et al.<sup>47</sup> observaron una menor necesidad de analgésicos de rescate en el grupo de OFA. Liu et al.<sup>51</sup> encontraron que el uso de esketamina con sufentanilo resultó en menores puntuaciones de dolor. Sin embargo, Mieszczanski et al.<sup>54</sup> señalaron que, aunque el grupo de OFA consumió menos oxicodona en la primera hora postoperatoria, no hubo diferencia en la oxicodona total administrada a las 24 horas.

En cuanto a la calidad de la recuperación y la satisfacción del paciente, Ghimire et al.<sup>49</sup> reportaron mejores puntuaciones en el índice de calidad de recuperación QoR-40 y una mayor satisfacción con la lidocaína. Hao et al.<sup>55</sup> encontraron una mejor calidad de recuperación en el grupo sin opioides. Sin embargo, Yu et al.<sup>47</sup> señalaron un mayor tiempo para la remoción de la máscara laríngea y la recuperación de la orientación en el grupo OFA.

Elshafie et al.<sup>57</sup> reportaron una adecuada estabilidad hemodinámica con BPEE y OFA. Hao et al.<sup>52</sup> también indicaron una mejor estabilidad hemodinámica en el grupo que recibió anestesia sin opioides. Yu et al.<sup>47</sup> encontraron una menor frecuencia cardíaca durante la inserción de la mascarilla laríngea en el grupo OFA. Por el contrario, Mieszczanski et al.<sup>54</sup> encontraron que el grupo sin opioides requirió más efedrina y líquidos intravenosos.

Con respecto a las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO), Ghimire et al.<sup>49</sup> reportaron una menor incidencia de NVPO con lidocaína. Elshafie et al.<sup>57</sup> no encontraron NVPO en el grupo de BPEE con OFA, en comparación con el 50% en el grupo con opioides. Toleska et al.<sup>50</sup> no encontraron diferencias significativas en la incidencia de NVPO entre los grupos que recibieron fentanilo y OFA, mientras que también Toleska et al.<sup>56</sup> en su estudio 2023 observaron una incidencia del 0% de NVPO en el grupo OFA. Mieszczanski et al.<sup>54</sup> también reportaron menos NVPO en el grupo OFA en la primera hora postoperatoria. Del mismo modo, Hao et al.<sup>55</sup> notaron una menor incidencia de NVPO en el grupo OFA. Vishnuraj et al.<sup>52</sup> encontraron una incidencia significativamente menor de NVPO en el grupo OFA en comparación con OLA en la colecistectomía laparoscópica.

Do et al.<sup>53</sup> evaluaron la viabilidad de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) que comparaba anestesia con ahorro de opioides frente a anestesia sin opioides y encontraron que se cumplían todos los criterios de viabilidad. Liu et al.<sup>51</sup> encontraron menores concentraciones de IL-6 y una reducción en la incidencia de delirium postoperatorio en el grupo que recibió sufentanilo y esketamina, es decir, anestesia multimodal. Yu et al.<sup>47</sup> reportaron un tiempo más corto para la primera expulsión de flato en el grupo OFA. An et al.<sup>48</sup> no encontraron diferencias en el umbral de dolor intraoperatorio, pero la OFA redujo los analgésicos de rescate postoperatorios, con un 20% más de nivel de glucosa en el grupo que recibió anestesia sin opioides.

Tabla 5. Intervenciones, dominios explorados, medidas y resultados obtenidos en los ensayos clínicos incluidos.

Autor (Año)	Intervenciones Realizadas	Dominios Explorados	Medidas de Resultados	Principales Resultados Obtenidos
<b>Ghimire et al. (2020)</b>	Lidocaína 2% (1.5 mg/kg bolo IV + infusión 2 mg/kg/h) vs. solución salina (placebo).	Eficacia analgésica, efectos secundarios, calidad de recuperación, satisfacción del paciente.	Consumo de morfina, intensidad del dolor, náuseas/vómitos (PONV), sedación, QoR-40, satisfacción del paciente.	Menor consumo de morfina en el grupo lidocaína ( $p < 0.001$ ), menor dolor postoperatorio ( $p < 0.05$ ), menor incidencia de PONV ( $p < 0.05$ ), mejor QoR-40 ( $p < 0.001$ ), mayor satisfacción ( $p = 0.02$ ). No hubo diferencias en sedación ni dolor crónico.
<b>Toleska et al. (2022)</b>	Anestesia con fentanilo (FG) vs. anestesia libre de opioides (OFAG) (lidocaína, ketamina, sulfato de magnesio).	Episodios de NVPO	Incidencia de NVPO a 1h, 4h, 8h, 12h, 24h postoperatorias.	No hubo diferencias significativas en la incidencia de PONV entre los grupos en ningún intervalo de tiempo ( $p > 0.05$ ). Los NVPO ocurrieron más frecuentemente en el grupo fentanilo, pero sin significancia estadística.
<b>Do et al. (2022)</b>	OA (opioides y no opioides) vs. OFA (solo no opioides o aumento de no opioides).	Viabilidad de un RCT (tasa de acuerdo, adherencia, pérdida de seguimiento, datos faltantes).	Tasa de acuerdo de cirujanos, elegibilidad y consentimiento de pacientes, adherencia, consumo de opioides, uso de atención médica en 30 días, eventos adversos.	100% de cirujanos accedieron. Elegibilidad: 73%. Consentimiento: 57%. Adherencia: 99%. 44% de OA usó opioides tras el alta. 96% completó seguimiento. Todos los criterios de viabilidad fueron cumplidos.
<b>Eishafie et al. (2022)</b>	ESPB bilateral con OFA vs. anestesia balanceada con opioides.	Analgésia postoperatoria, consumo de opioides, NVPO, estabilidad hemodinámica.	Estabilidad hemodinámica (FC, PAM, GC), tiempo hasta analgesia, consumo de fentanilo, incidencia de NVPO.	ESPB con OFA retrasó solicitud de analgesia ( $p = 0.092$ ) y redujo consumo de fentanilo ( $p < 0.001$ ). No hubo NVPO en ESPB vs. 50% en opioides ( $p < 0.001$ ). Estabilidad hemodinámica adecuada.
<b>An et al. (2022)</b>	OFA con dexmedetomidina, sevoflurano y bloqueo paravertebral bilateral vs. OA con remifentanilo, sevoflurano y bloqueo paravertebral bilateral.	Intensidad de dolor intraoperatorio, consumo de analgésicos de rescate, efectos adversos.	Índice umbral de dolor HDX-I, índice de ondas cerebrales, lactato, glucosa, EVA, analgésicos de rescate, NVPO.	No hubo diferencias en el índice de umbral de dolor ( $p = 0.06$ ). OFA redujo analgésicos de rescate postoperatorios ( $p < 0.05$ ). Glucosa 20% más alta en OFA ( $p < 0.001$ ). Sin diferencias significativas en efectos secundarios, EVA, NVPO.
<b>Toleska et al. (2023)</b>	OBA (lidocaína, fentanilo, propofol, rocuronio, bupivacaína epidural) vs. LOA (menor dosis de fentanilo) vs. OFA (dexametasona, paracetamol, lidocaína, propofol, ketamina, rocuronio, bupivacaína epidural).	Analgésia, consumo de opioides, NVPO, analgésicos de rescate, dolor postoperatorio.	Dolor en primeras 72 h postoperatorias (EVA), consumo de morfina epidural, fentanilo IV, bupivacaína epidural, NVPO, necesidad de analgesia de rescate.	Grupo OFA con menor EVA a 2, 12, 24 y 48 h postoperatorias. Menor consumo de opioides (solo 9 pacientes con morfina en OFA). Menor necesidad de rescate (35% vs. 55% OBA y 50% LOA). NVPO: 0% en OFA, 60% en OBA, 40% en LOA. Menor uso de bupivacaína epidural en OFA.

<p><b>Mieszkański et al. (2023)</b></p>	<p>OFA (anestesia libre de opioides) vs. MMA (analgesia multimodal con remifentanilo)</p>	<p>Manejo del dolor postoperatorio, efectos hemodinámicos, NVPO.</p>	<p>Consumo de oxycodona, puntuaciones de dolor (NRS), sedación (Escala Ramsay), NVPO, episodios de desaturación &lt;94%, prurito postoperatorio, parámetros hemodinámicos, duración de la estancia hospitalaria, uso total de efedrina, necesidad de norepinefrina o rescates de fentanilo, tiempo de extubación.</p>	<p>En la primera hora postoperatoria, el grupo OFA consumió menos oxycodona (4.6 mg vs. 7.72 mg MMA, p = 0.008) y presentó menos NVPO (p = 0.006). El grupo OFA requirió más efedrina (23.67 mg vs. 15.69 mg) y más líquidos intravenosos (1160 ml vs. 925.86 ml). No hubo diferencias en las puntuaciones de dolor ni en el total de oxycodona administrada a las 24 horas.</p>
<p><b>Yu et al. (2023)</b></p>	<p>OFA (anestesia libre de opioides) con esketamina, dexmedetomidina y lidocaína IV vs. OBA (anestesia basada en opioides) con remifentanilo IV</p>	<p>Eficacia de la anestesia, consumo de analgésicos postoperatorios, tiempo de recuperación, dolor postoperatorio.</p>	<p>Consumo de analgésicos de rescate en 24h, tiempo hasta retirada de MLA, tiempo hasta recuperación de la orientación, tiempo hasta caminar sin asistencia, calidad del sueño, tiempo hasta el primer flato, hemodinámica durante inducción, puntuación EVA, incidencia de NVPO, satisfacción global (GSS).</p>	<p>Menor consumo de analgésicos de rescate y tiempo hasta el primer flato en el grupo OFA (P &lt; 0.001 y P = 0.029). Mayor tiempo para la retirada de MLA y recuperación de la orientación en el grupo OFA (P &lt; 0.001). Menor dolor (EVA) a las 2 y 8 horas y menor frecuencia cardíaca en inserción de MLA en el grupo OFA (P = 0.002, P = 0.001, P = 0.016).</p>
<p><b>Hao et al. (2023)</b></p>	<p>OFA: esketamina, propofol y dexmedetomidina. OA: sulentanilo, remifentanilo.</p>	<p>Calidad de recuperación postoperatoria en 1º y 2º día, NVPO, hemodinámica.</p>	<p>QoR-15 (día 1 y 2 postoperatorio), presión sanguínea, síntomas de NVPO, duración de estancia en PACU, bradicardia, hipotensión.</p>	<p>Mejor recuperación en OFA (P &lt; 0.001) y menos síntomas relacionados con opioides. Menor incidencia de hipotensión en el grupo OFA (P = 0.001), pero sin diferencias en la duración de la estancia en PACU ni en la bradicardia (P &gt; 0.05)</p>
<p><b>Liu et al. (2024)</b></p>	<p>Grupo C: Sufentanilo 2 µg/kg. Grupo E: Sufentanilo 1.5 µg/kg + esketamina 1 mg/kg.</p>	<p>Manejo del dolor postoperatorio, delirium postoperatorio, efectos antiinflamatorios.</p>	<p>NRS (4, 24, 48 horas postoperatorio), medición de IL-6 (ELISA), incidencia de delirium postoperatorio, efectos adversos (náuseas, vómitos).</p>	<p>El grupo experimental presentó menor puntuación NRS y niveles de IL-6, así como una menor incidencia de delirium postoperatorio en comparación con el grupo control (P &lt; 0.05). No hubo diferencias en náuseas y vómitos.</p>
<p><b>Vishnuraj et al. (2024)</b></p>	<p>OFA (anestesia libre de opioides) con dexmedetomidina y ketamina vs. OBA (anestesia basada en opioides) con fentanilo.</p>	<p>Requerimientos de analgesia postoperatoria, náuseas/vómitos postoperatorios (NVPO).</p>	<p>Consumo total de fentanilo y puntuaciones de dolor en las primeras 2, 6, 12, y 24 h postoperatorias, tiempo hasta primera analgesia de rescate, episodios de NVPO.</p>	<p>El grupo OFA requirió menos fentanilo en las primeras 2 horas (61.4 ± 17.4 vs. 79.0 ± 19.4, P &lt; 0.001), sin diferencias significativas en el resto. Menor incidencia de PONV en el grupo OFA (4.5%) frente a OBA (34%).</p>

## 8. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en esta revisión sistemática muestran ciertas ventajas acerca de la anestesia multimodal y libre de opioides con respecto a la anestesia tradicional, en el contexto de la cirugía abdominal. Concretamente, se observan claros beneficios en términos del dolor posoperatorio, la menor necesidad de analgesia de rescate y la mejoría en la recuperación de los pacientes. Al mismo tiempo, también se ha visto un menor número de náuseas y vómitos postoperatorios que con el uso de opioides. Estos resultados implican que la anestesia multimodal y la anestesia libre en opioides pueden suponer una alternativa útil en este ámbito, con posibilidad de optimizar la experiencia quirúrgica de los pacientes.

### Analgesia de rescate y dolor postoperatorio

En general, los estudios analizados muestran que la anestesia multimodal es imprescindible para reducir la cantidad de opioides utilizados durante y después de la cirugía. Este hallazgo es muy relevante, ya que estos fármacos se asocian con un importante número de efectos no deseados.

Particularmente, se observó que los pacientes tratados con OFA (Opioid Free Anesthesia) necesitaban menos cantidad de analgésicos opiáceos durante su recuperación tras la intervención, lo que se traduce en un mejor control del dolor. Este hallazgo es coherente con los resultados de Yu et al.<sup>47</sup>, quienes compararon un protocolo OFA basado en esketamina, dexmedetomidina y lidocaína intravenosa con uno de anestesia convencional con remifentanilo. En su estudio, el grupo OFA presentó un menor consumo de analgésicos de rescate en las primeras 24 horas y puntuaciones considerablemente más bajas en la escala visual analógica (EVA) a las 2 y 8 horas postoperatorias. De forma similar, Vishnuraj et al.<sup>52</sup> mostraron que los pacientes que recibieron OFA con dexmedetomidina y ketamina requirieron menos fentanilo en las primeras dos horas tras la cirugía y además presentaron puntuaciones de dolor más bajas en las primeras horas del postoperatorio. Estos resultados respaldan el uso de OFA como una estrategia muy útil para optimizar el control del dolor agudo postoperatorio, reducir la necesidad de analgesia de rescate y minimizar los efectos secundarios relacionados con los opioides.

En el estudio llevado a cabo por An et al.<sup>48</sup>, aunque no se encontraron diferencias significativas en los umbrales de dolor entre los grupos, se observó que el grupo OFA necesitó menos analgésicos de rescate. Sin embargo, mostró una elevación más

pronunciada en los niveles de glucosa en los pacientes tratados con OFA. Esto podría reflejar una respuesta neuroendocrina distinta asociada con la ausencia de opioides, lo que sugiere que la elección de los fármacos anestésicos tiene implicaciones no solamente en la analgesia, sino también en el metabolismo postoperatorio. Este hallazgo da pie a futuras investigaciones que profundicen en el impacto a nivel metabólico de las diferentes técnicas anestésicas y sería interesante investigar cómo estos efectos podrían influir en la recuperación general del paciente.

En los estudios observacionales, Jipa et al.<sup>43</sup> señalaron que tanto la analgesia epidural como la multimodal con ketamina/lidocaína redujeron significativamente las puntuaciones de dolor en las primeras horas postoperatorias, así como el consumo de morfina. Ulbing et al.<sup>45</sup> reforzaron esta evidencia, encontrando que los pacientes del grupo OFA presentaron menos dolor a las 24 y 48 horas y necesitaron menor dosis de opioides. Estos resultados muestran que la OFA puede ofrecer un control del dolor más eficaz que la anestesia convencional, posiblemente gracias a la combinación sinérgica de agentes farmacológicos con diferentes mecanismos de acción. Gedda et al.<sup>44</sup> aportaron un enfoque adicional, destacando que la personalización del régimen analgésico (combinando gabapentina y ajustes individuales de opioides) puede ser clave para reducir el consumo total sin comprometer la efectividad del alivio del dolor.

Sin embargo, también es relevante señalar que algunos estudios, como el de Mieszczański et al.<sup>54</sup>, describen que, aunque en la primera hora postoperatoria se observa una reducción en el consumo de opioides, no hay una diferencia significativa en el total de opioides administrados a las 24 horas. Este hallazgo revela una posible limitación en la eficacia de la OFA cuando se considera la analgesia durante un período postoperatorio más prolongado. En concreto, si bien la OFA parece ser muy eficaz para controlar el dolor durante las primeras horas cuando los efectos de los anestésicos administrados comienzan a disminuir, los pacientes suelen requerir más analgesia en forma de opioides para mantener un control adecuado del dolor en las siguientes horas.

Por todo ello, se puede concluir que la anestesia libre de opioides podría no ser suficiente por sí misma para proporcionar un manejo del dolor óptimo en el período postoperatorio extendido. En este sentido, parece necesario optimizar las estrategias multimodales para extender los beneficios de la OFA más allá de las primeras horas postquirúrgicas. El uso de estos agentes combinado de otras técnicas analgésicas (como bloqueos regionales) podría ser la clave para lograr una analgesia eficaz durante todo el postoperatorio. Además, la

personalización del esquema terapéutico basada en las características individuales de los pacientes y en la naturaleza de la cirugía, podría ser fundamental para maximizar los beneficios de la anestesia libre de opioides a lo largo de todo el proceso postquirúrgico.

### Náuseas y vómitos

Un hallazgo adicional, que posee gran relevancia clínica, es la disminución de la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios en los pacientes que recibieron anestesia multimodal o anestesia libre de opioides. Este hecho es muy importante, ya que se trata de uno de los efectos adversos más comunes en el posoperatorio y de los que más incomoda a los pacientes. En este sentido, los estudios de Ghimire et al.<sup>49</sup> y Elshafie et al.<sup>57</sup> mostraron una menor incidencia de NVPO en los grupos que recibieron OFA. Asimismo, Toleska et al.<sup>50</sup> en su estudio de 2022, a pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de NVPO, observaron que el grupo al que se le administró fentanilo mostró una mayor frecuencia de estos. La disminución de NVPO contribuye a una recuperación más cómoda para los pacientes, lo que puede dar lugar a una mayor satisfacción por su parte.

Del mismo modo, Toleska et al.<sup>56</sup> en el año 2023 recalcaron este beneficio de manera todavía más contundente, ya que mostraron una incidencia del 0% de NVPO en el grupo de OFA, frente al 60% observado en el grupo tratado con anestesia con opioides. Este hallazgo es de especial relevancia ya que todos los grupos estudiados recibieron bupivacaína epidural, un analgésico local ampliamente utilizado en la anestesia regional. Esto sugiere que la reducción en la incidencia de NVPO podría deberse principalmente a la ausencia de opioides sistémicos en el protocolo de OFA. En estos casos, la bupivacaína epidural se administra en el área específica de la cirugía, de manera que se limita su impacto sobre el sistema nervioso central y, por lo tanto, se minimizan los efectos secundarios gastrointestinales. Este resultado apoya la idea de que los opioides no solo afectan el control del dolor, sino que son una de las principales causas de efectos secundarios gastrointestinales indeseados.

Sin embargo, a pesar de que muchos estudios han demostrado que se produce una disminución en el número de NVPO con la OFA, algunos de los trabajos no han encontrado los mismos resultados. En el estudio observacional llevado a cabo por Jipa et al.<sup>43</sup> se evaluó el uso de ondansetrón como terapia antiemética y no se hallaron diferencias significativas en la incidencia NVPO entre los grupos que recibieron analgesia multimodal (ketamina/lidocaína o epidural) y aquellos con manejo estándar con opioides. De manera

similar, en el trabajo de Arco de la Torre et al.<sup>44</sup> se expone que, aunque hubo una ligera reducción en el uso de terapia antiemética en el grupo OFA, esta no fue estadísticamente significativa. Toleska et al.<sup>50</sup>, por ejemplo, no encontraron una reducción significativa en la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) entre los grupos. Estos resultados quieren decir que el impacto de la OFA sobre las NVPO puede depender de múltiples factores y que se necesita más evidencia para establecer una conclusión definitiva con respecto a este tema.

Por último, es importante recalcar los resultados del estudio de Liu et al.<sup>51</sup>, quienes no hallaron diferencias significativas en la incidencia de NVPO entre grupos, pero sí observaron una reducción en el número de pacientes con delirio postoperatorio. Adicionalmente, se encontraron niveles más bajos de IL-6 en el grupo que combinó opioides con esketamina. De este hallazgo se extrae la idea que incluso cuando se reduce parcialmente el uso de opioides, el uso de fármacos no opioides podría tener beneficios adicionales en términos de la recuperación neuroinflamatoria. Esta característica, de manera indirecta, podría influir en una mejora del bienestar gastrointestinal postoperatorio. Esto pone en evidencia que los efectos secundarios de los opioides no se limitan únicamente a NVPO, sino que están relacionados con un espectro más amplio de complicaciones.

### Recuperación postoperatoria

La calidad de la recuperación postoperatoria también se ve fomentada por el uso de protocolos multimodales y libres de opioides, como lo indican los estudios de Ghimire et al.<sup>49</sup> y Hao et al.<sup>55</sup>, respectivamente. En ambos estudios, los pacientes que recibieron menos opioides confesaron una mejor calidad de recuperación, evaluada a través de los índices QoR-40 (Ghimire et al.<sup>49</sup>) y QoR-15 (Hao et al.<sup>55</sup>). Específicamente, los resultados de este último estudio reflejan que los pacientes que recibieron OFA obtuvieron puntuaciones significativamente más altas en el índice QoR-15 durante los primeros días postquirúrgicos. No obstante, es importante tener en cuenta que a pesar de estos beneficios, no se observaron diferencias significativas en el tiempo de estancia en la unidad de cuidados postanestésicos. De estos resultados se puede llegar a la conclusión de que, aunque la calidad de la recuperación postoperatoria mejora con OFA, este avance no necesariamente implica una reducción en la duración de la vigilancia postoperatoria inicial. En otras palabras, la implementación de OFA parece mejorar el bienestar del paciente y optimizar su recuperación, pero no acelerar de manera significativa el proceso de alta hospitalaria.

Ulbing et al.<sup>45</sup> también utilizaron el cuestionario QoR-40 y encontraron puntuaciones significativamente más altas en el grupo OFA, lo que sugiere una mejor percepción de la recuperación física y emocional. Por su parte, Jipa et al.<sup>43</sup> observaron una menor incidencia de disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO) en pacientes con analgesia epidural y menor dosis de opioides, lo cual es clínicamente relevante, especialmente en pacientes mayores o en cirugías prolongadas. Sin embargo, algunos estudios, como el de Yu et al.<sup>47</sup>, señalan que el grupo OFA presentó un mayor tiempo para la retirada de la máscara laríngea y la recuperación de la orientación, lo que podría ser indicativo de que, aunque la anestesia sin opioides ofrece beneficios en términos de reducción del dolor y los efectos secundarios, también puede haber una compensación en términos de la agilidad de la recuperación postoperatoria.

### Estabilidad hemodinámica

Entre los estudios seleccionados, varios de ellos mostraron que la anestesia multimodal puede ayudar a mantener una mejor estabilidad hemodinámica de los pacientes que se someten a cirugía abdominal. Este hallazgo es un factor crucial para evitar complicaciones graves durante y tras la intervención.

Estudios como los de Elshafie et al.<sup>57</sup> y Hao et al.<sup>55</sup> informan de que los pacientes que recibieron anestesia libre de opioides mostraron una mayor estabilidad hemodinámica en comparación con aquellos que fueron tratados con anestesia basada en opioides. Esta mejora podría disminuir el riesgo de complicaciones cardiovasculares y respiratorias, lo que es especialmente relevante en procedimientos quirúrgicos complejos.

Por el contrario, el estudio de Mieszczanski et al.<sup>54</sup> subrayó un matiz importante: a pesar de que la estabilidad hemodinámica en el grupo de OFA era adecuada, se observó que los pacientes de este grupo necesitaron mayores cantidades de efedrina y líquidos intravenosos para mantener dicha estabilidad. Este hallazgo sugiere que, si bien la OFA puede contribuir a una mayor estabilidad hemodinámica, esta podría suponer un esfuerzo adicional en cuanto a la monitorización continua durante la cirugía y el postoperatorio inmediato. En conclusión, podría afirmarse que existe una necesidad de un enfoque personalizado cuando se utiliza anestesia libre de opioides, ya que, aunque sus beneficios en términos de estabilidad son claros, también es importante garantizar un manejo adecuado de los posibles desafíos hemodinámicos asociados.

## Implicaciones clínicas

Basándonos en los resultados de esta revisión, se podría concluir que los profesionales sanitarios que intervienen en la atención perioperatoria de los pacientes deberían tener en cuenta la utilización de protocolos de OFA. De igual manera, cabe destacar que estos son especialmente interesantes en pacientes con historia de abuso de opioides o en pacientes en los cuales sea interesante mitigar los efectos adversos de los mismos. En cuanto al tipo de intervención, también es particularmente útil en el ámbito de la cirugía abdominal mayor, ya que es un tipo de cirugía donde el dolor postoperatorio forma parte de la mayoría de los casos.

Estas estrategias podrían integrarse de forma progresiva en la práctica clínica diaria, con el fin de disminuir las dosis de opioides en el transcurso de la intervención, sin que en ningún momento se vea comprometido el control del dolor. Aplicar estos protocolos no solo permitiría una recuperación más cómoda y rápida para los pacientes, sino que también puede contribuir a disminuir las complicaciones asociadas al uso excesivo de opioides. En este caso, la clave sería personalizar el protocolo anestésico según las características individuales de cada paciente, teniendo en cuenta diversos factores como el tipo de dolor y su intensidad esperable, las comorbilidades individuales de cada uno, la tolerancia previa a opioides o incluso algunos factores genéticos que afectan la sensibilidad a estos fármacos. Asimismo, una monitorización adecuada mediante herramientas como la escala visual analógica (EVA), los índices de recuperación como el QoR-15 o QoR-40 y el seguimiento de constantes vitales, ayudaría a la hora de ajustar las dosis administradas.

## Costes

La anestesia multimodal, a pesar de que en algunos casos puede suponer inicialmente un coste más elevado por el uso de medicamentos alternativos, tiene la ventaja de reducir de forma significativa el coste a medio y largo plazo. Uno de los factores más importantes que contribuyen a esta reducción es, como ya hemos mencionado, la disminución de la duración de la estancia hospitalaria.

Sumado a ello, dado que se reduce la necesidad de fármacos de rescate para tratar los efectos secundarios frecuentemente provocados por los opioides, también se disminuye el coste asociado a estos. Algunos ejemplos de los medicamentos más utilizados para tratarlos son los antieméticos o los laxantes. De esta forma, no solamente se optimiza el uso de los

fármacos, sino que también se reduce el gasto en atención continuada (incluyendo la monitorización intensiva o la administración de cuidados adicionales, que son más frecuentes en pacientes tratados con opioides).

En resumen, la anestesia multimodal no sólo representa una alternativa efectiva y segura, sino que también se consolida como una estrategia eficiente dentro del contexto hospitalario. Si se tiene en cuenta que favorece una recuperación más rápida y optimiza el uso de recursos, tanto humanos como materiales, se puede afirmar que este tipo de anestesia es el camino para alcanzar una atención perioperatoria moderna, sostenible y centrada en el paciente.

### Investigaciones futuras

Con respecto a las posibles áreas futuras de investigación, considero que es necesario profundizar más en la evaluación de la efectividad a largo plazo de la anestesia multimodal en la cirugía abdominal. En concreto, es especialmente importante investigar acerca del manejo del dolor en las fases postoperatorias. A pesar de que los estudios disponibles a día de hoy han demostrado una clara reducción en el consumo de opioides a corto plazo gracias a estas estrategias, todavía se necesita investigar más acerca de sus beneficios conforme avanza la recuperación. Además, convendría explorar si es necesario combinarla con otras técnicas para asegurar una gestión óptima del dolor.

Al mismo tiempo, se precisa una mayor profundidad de estudio sobre qué impacto tienen estas técnicas en poblaciones específicas de pacientes. Un claro ejemplo son aquellos con importantes comorbilidades (como pacientes obesos, con enfermedades cardiovasculares o trastornos respiratorios) ya que estas condiciones pueden afectar de manera considerable en la respuesta individual a la anestesia administrada. Si dispusiéramos de datos más detallados acerca de ello, sería más fácil personalizar las intervenciones anestésicas, mejorando así tanto la eficacia como la seguridad de los procedimientos.

Finalmente, es importante subrayar que la implementación de la anestesia multimodal y la anestesia libre de opioides en la práctica clínica diaria, debe estar basada en una investigación continua y que esta permita adaptar su uso a los distintos tipos de pacientes, pudiéndose llegar a implementar una medicina más individualizada y basada en el paciente. Aunque los resultados provisionales son prometedores en relación con la reducción del consumo de opioides gracias a estos nuevos regímenes anestésicos, se necesitan más

estudios para validarlos y ajustar estos, garantizando que sean fácilmente aplicables a largo plazo. Asimismo, es muy importante formar a los profesionales y dotarlos de los recursos necesarios para ello. La investigación futura debe continuar explorando, no solo los beneficios de la anestesia multimodal en cirugía abdominal, sino también su aplicación en esta y otras áreas quirúrgicas.

### Limitaciones

Una de las limitaciones más importantes de esta revisión sistemática es la elevada heterogeneidad entre los artículos incluidos. En primer lugar, el tipo de estudios varía considerablemente, desde ensayos clínicos autorizados hasta estudios observacionales. Esto dificulta la comparación directa y la consolidación de los resultados. Esta variabilidad también se refleja en las intervenciones anestésicas utilizadas en cada uno de ellos, con variedad de fármacos y técnicas. Al mismo tiempo, las diferencias en los tipos de cirugía (bien sea bariátrica, colorrectal o general) también supone un grado más de complejidad. Todo ello limita la capacidad de poder generalizar sobre la eficacia de la anestesia multimodal y en cierto modo impide extrapolar los resultados a otros contextos quirúrgicos.

Por otra parte, otro aspecto que limita considerablemente la interpretación de los resultados es la variabilidad en los tamaños de las muestras de cada estudio. Algunos de ellos incluyeron números reducidos de pacientes, lo que puede disminuir la potencia estadística del estudio y dificultar la detección de diferencias significativas que pueda haber. También, varios de los estudios escogidos excluyeron a pacientes con comorbilidades graves (como insuficiencia cardíaca, hepática o renal), lo cual implica que los resultados no son completamente aplicables a una población diversa y más ajustada a la realidad.

Igualmente, un aspecto a tener en cuenta es que la mayoría de los estudios escogidos se centran en el seguimiento del dolor a corto plazo, por lo general dentro de las primeras 24 horas tras la intervención. A pesar de que estos datos también tienen relevancia, no aportan información sobre los efectos a largo plazo de este tipo de anestesia en estas intervenciones en concreto. En conclusión, no se puede valorar si los beneficios de la anestesia multimodal se mantienen a lo largo del tiempo. Del mismo modo, algunos estudios solamente se limitaron a evaluar algunos parámetros, como el consumo de opioides o las puntuaciones de dolor, pero dejaron sin abordar otros importantes como la calidad de vida postoperatoria o los efectos a largo plazo sobre la función cognitiva.

Por último, las estrategias de anestesia multimodal utilizadas también fueron distintas según el tipo de estudio, pasando por todo tipo de combinaciones de agentes farmacológicos. Como resultado, se dificulta la identificación de las más eficaces para reducir el consumo de opioides y ello plantea un desafío a la hora de estandarizar las prácticas clínicas. En efecto, se necesitan más investigaciones con protocolos más claros y mayor diversidad de pacientes para determinar qué enfoques tienen los mejores resultados en los distintos contextos clínicos.

### Consideraciones finales

En resumen, tras esta revisión sistemática hemos podido identificar tendencias y aportar evidencia sobre los beneficios de la anestesia multimodal frente a la anestesia convencional basada en opioides en cirugía abdominal. Los beneficios más observados han sido el mejor control del dolor postoperatorio, la menor necesidad de analgesia de rescate y la reducción en la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios. Además, en algunos estudios se han registrado mejoras en la calidad de recuperación de los pacientes percibida por ellos mismos, así como mayor estabilidad hemodinámica en otros. Sin embargo, se han visto algunas limitaciones en cuanto a la eficacia de la analgesia multimodal, siendo esta mejor en las primeras horas postoperatorias y disminuyendo después.

En cuanto a la eficiencia de esta modalidad anestésica, puede suponer un ahorro económico a largo plazo debido a la reducción de la estancia hospitalaria y el uso de medicación complementaria.

Por último, la heterogeneidad de los estudios incluidos, la falta de seguimiento y la exclusión de pacientes con comorbilidades impiden definir protocolos estandarizados. Por este motivo, se necesita seguir investigando especialmente en poblaciones vulnerables y en fases postoperatorias prolongadas, al mismo tiempo que se forma a los profesionales para que puedan implementar la anestesia multimodal en la práctica clínica diaria.

En conclusión, la anestesia multimodal parece ser una alternativa con potencial para convertirse en un nuevo estándar en la atención perioperatoria, siempre que su aplicación se individualice según las necesidades de cada paciente.

## 9. CONCLUSIONES

- I. La anestesia libre de opioides (OFA) y la anestesia multimodal reducen el consumo de opioides en cirugía abdominal, disminuyendo así los efectos adversos conocidos asociados a los mismos.
- II. Los pacientes sometidos a OFA requieren menos analgésicos de rescate y presentan una menor incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios, lo cual mejora su recuperación y satisfacción.
- III. La eficacia de la OFA es más notable en las primeras horas postoperatorias, pero su efecto puede disminuir pasadas las 24 horas, lo que indica la necesidad de estrategias complementarias de control del dolor.
- IV. Se ha observado una mejor estabilidad hemodinámica con la OFA, aunque puede requerir un mayor ajuste en la administración de líquidos y vasopresores.
- V. La heterogeneidad en los estudios y la falta de seguimiento a largo plazo dificultan la estandarización y definición de protocolos.
- VI. La implementación de OFA en la práctica clínica diaria debería adaptarse a cada paciente y tipo de cirugía, requiriendo formación específica para su correcta aplicación por parte del personal médico.
- VII. Se necesitan más estudios para determinar su impacto en pacientes con comorbilidades, ya que estos fueron generalmente excluidos en los estudios encontrados.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Adams TJ, Aljohani DM, Forget P. Perioperative opioids: a narrative review contextualising new avenues to improve prescribing. *Br J Anaesth*. 2023;130(6):709-718. doi:10.1016/j.bja.2023.02.037.
2. Frauenknecht J, Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2019;74(5):651–62. doi:10.1111/anae.14582.
3. Wu CL, King AB, Geiger TM, Grant MC, Grocott MPW, Gupta R, et al. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Perioperative Opioid Minimization in Opioid-Naïve Patients. *Anesth Analg*. 2019;129(2):567–77. doi:10.1213/ANE.0000000000004194.
4. Esteve-Pérez N, Sansaloni-Perelló C, Verd-Rodríguez M, Ribera-Leclerc H, Mora-Fernández C. Nuevos enfoques en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio. *Rev Soc Esp Dolor*. 2017;24(3):132-139. doi:10.20986/resed.2017.3542/2016.
5. Bugada D, Lorini LF, Lavand'homme P. Opioid free anesthesia: evidence for short and long-term outcome. *Minerva Anesthesiol*. 2021;87(2):230–7. doi:10.23736/S0375-9393.20.14515-2.
6. Helander EM, Menard BL, Harmon CM, et al. Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(1):3. doi:10.1007/s11916-017-0607-y.
7. Stoicea N, Costa A, Periel L, et al. Current perspectives on the opioid crisis in the US healthcare system: A comprehensive literature review. *Medicine*. 2019;98(20):e15425. doi:10.1097/MD.00000000000015425.
8. Graham LA, Illarmo SS, Wren SM, et al. Variations in Current Practice and Protocols of Intraoperative Multimodal Analgesia: A Cross-Sectional Study Within a Six-Hospital US Health Care System. *Anesth Analg*. 2024. doi:10.1213/ANE.0000000000007299.
9. Mujukian A, Truong A, Tran H, et al. A Standardized Multimodal Analgesia Protocol Reduces Perioperative Opioid Use in Minimally Invasive Colorectal Surgery. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(10):2286-2294. doi:10.1007/s11605-019-04385-9.
10. Cozowicz C, Gerner HD, Zhong H, et al. Multimodal Analgesia and Outcomes in Hysterectomy Surgery-A Population-Based Analysis. *J Clin Med*. 2024;13(18):5431. doi:10.3390/jcm13185431.
11. Memtsoudis SG, Poeran J, Zubizarreta N, et al. Association of Multimodal Pain Management Strategies with Perioperative Outcomes and Resource Utilization: A

- Population-based Study. *Anesthesiology*. 2018;128(5):891-902. doi:10.1097/ALN.0000000000002132.
12. Cozowicz C, Zhong H, Poeran J, et al. The impact of multimodal analgesia in coronary artery bypass graft surgery-a population-based analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2025;169(1):105-113.e5. doi:10.1016/j.jtcvs.2023.11.035.
  13. Liu SY, Ho YH, Wong CS. Multimodal Analgesia With Long-Acting Dinalbuphine Sebacate Plus Transversus Abdominis Plane Block for Perioperative Pain Management in Bariatric Surgery: A Case Report. *Front Pharmacol*. 2021;12:683782. doi:10.3389/fphar.2021.683782.
  14. Pirie K, Traer E, Finniss D, et al. Current approaches to acute postoperative pain management after major abdominal surgery: a narrative review and future directions. *Br J Anaesth*. 2022;129(3):378-393. doi:10.1016/j.bja.2022.05.029.
  15. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesth Analg*. 2018;127(5):1246-1258. doi:10.1213/ANE.0000000000003668.
  16. Che T, Roth BL. Molecular basis of opioid receptor signaling. *Cell*. 2023;186(24):5203-5219. doi:10.1016/j.cell.2023.10.029.
  17. Ofoegbu A, Ettienne EB. Pharmacogenomics and Morphine. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(9):1149-1155. doi:10.1002/jcph.1873.
  18. Azzam AAH, McDonald J, Lambert DG. Hot topics in opioid pharmacology: mixed and biased opioids. *Br J Anaesth*. 2019;122(6):e136-e145. doi:10.1016/j.bja.2019.03.006.
  19. Hill R, Canals M. Experimental considerations for the assessment of in vivo and in vitro opioid pharmacology. *Pharmacol Ther*. 2022;230:107961. doi:10.1016/j.pharmthera.2021.107961.
  20. He Y, Su Q, Zhao L, et al. Historical perspectives and recent advances in small molecule ligands of selective/biased/multi-targeted  $\mu/\delta/\kappa$  opioid receptor (2019-2022). *Bioorg Chem*. 2023;141:106869. doi:10.1016/j.bioorg.2023.106869.
  21. Varga BR, Streicher JM, Majumdar S. Strategies towards safer opioid analgesics-A review of old and upcoming targets. *Br J Pharmacol*. 2023;180(7):975-993. doi:10.1111/bph.15760.
  22. Laurretta MP, Marino L, Bilotta F. Safety and Efficacy of Opioid-sparing Anesthesia Compared With Traditional Opioid Anesthesia: A Scoping Review. *Clin J Pain*. 2025;41(2):e1261. doi:10.1097/AJP.0000000000001261.

23. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(8):893-913. doi:10.1007/s40262-017-0507-7.
24. Sin JCK, Tabah A, Campher MJJ, et al. The Effect of Dexmedetomidine on Postanesthesia Care Unit Discharge and Recovery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg.* 2022;134(6):1229-1244. doi:10.1213/ANE.0000000000005843.
25. Castillo RL, Ibacache M, Cortínez I, et al. Dexmedetomidine Improves Cardiovascular and Ventilatory Outcomes in Critically Ill Patients: Basic and Clinical Approaches. *Front Pharmacol.* 2020;10:1641. doi:10.3389/fphar.2019.01641.
26. Akeju O, Hobbs LE, Gao L, Burns SM, Pavone KJ, Plummer GS, et al. Dexmedetomidine promotes biomimetic non-rapid eye movement stage 3 sleep in humans: A pilot study. *Clin Neurophysiol.* 2018;129(1):69–78. doi:10.1016/j.clinph.2017.10.005.
27. Yan X, Tse AHW, Lee A, et al. Protein Binding and Population Pharmacokinetics of Dexmedetomidine after Prolonged Infusions in Adult Critically Ill Patients. *Clin Ther.* 2021;43(8):1356-1369.e1. doi:10.1016/j.clinthera.2021.06.004.
28. Ber J, Wiczling P, Hołysz M, et al. Population Pharmacokinetic Model of Dexmedetomidine in a Heterogeneous Group of Patients. *J Clin Pharmacol.* 2020;60(11):1461-1473. doi:10.1002/jcph.1647.
29. Bosch OG, Dornbierer DA, Bavato F, et al. Dexmedetomidine in Psychiatry: Repurposing of its Fast-Acting Anxiolytic, Analgesic and Sleep Modulating Properties. *Pharmacopsychiatry.* 2023;56(2):44-50. doi:10.1055/a-1970-3453.
30. Wang K, Wu M, Xu J, et al. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2019;123(6):777-794. doi:10.1016/j.bja.2019.07.027.
31. Subramanian S, Haroutounian S, Palanca BJA, et al. Ketamine as a therapeutic agent for depression and pain: mechanisms and evidence. *J Neurol Sci.* 2022;434:120152. doi:10.1016/j.jns.2022.120152.
32. Schep LJ, Slaughter RJ, Watts M, et al. The clinical toxicology of ketamine. *Clin Toxicol (Phila).* 2023;61(6):415-428. doi:10.1080/15563650.2023.2212125.
33. Johnston JN, Kadriu B, Kraus C, et al. Ketamine in neuropsychiatric disorders: an update. *Neuropsychopharmacology.* 2024;49(1):23-40. doi:10.1038/s41386-023-01632-1.

34. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev.* 2018;70(3):621-660. doi:10.1124/pr.117.015198.
35. Richards ND, Howell SJ, Bellamy MC, et al. The diverse effects of ketamine, a jack-of-all-trades: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2025;S0007-0912(24)00695-0. doi:10.1016/j.bja.2024.11.018.
36. Zhang K, Yao Y, Hashimoto K. Ketamine and its metabolites: Potential as novel treatments for depression. *Neuropharmacol.* 2023;222:109305. doi:10.1016/j.neuropharm.2022.109305.
37. Faustino Martins AC, Badenoch B, da Silva Gomes R. Insights for the Next Generation of Ketamine for the Treatment of Depressive Disorder. *J Med Chem.* 2025;68(2):944-952. doi:10.1021/acs.jmedchem.4c02467.
38. Kohtala S. Ketamine-50 years in use: from anesthesia to rapid antidepressant effects and neurobiological mechanisms. *Pharmacol Rep.* 2021;73(2):323-345. doi:10.1007/s43440-021-00232-4.
39. Chin KJ, McDonnell JG, Carvalho B, et al. Essentials of Our Current Understanding: Abdominal Wall Blocks. *Reg Anesth Pain Med.* 2017;42(2):133-183. doi:10.1097/AAP.0000000000000545.
40. Coccolini F, Corradi F, Sartelli M, et al. Postoperative pain management in non-traumatic emergency general surgery: WSES-GAIS-SIAARTI-AAST guidelines. *World J Emerg Surg.* 2022;17(1):50. doi:10.1186/s13017-022-00455-7.
41. Fernandes HDS, Azevedo AS, Ferreira TC, et al. Ultrasound-guided peripheral abdominal wall blocks. *Clinics (Sao Paulo).* 2021;76:e2170. doi:10.6061/clinics/2021/e2170.
42. Ilfeld BM. Continuous Peripheral Nerve Blocks: An Update of the Published Evidence and Comparison With Novel, Alternative Analgesic Modalities. *Anesth Analg.* 2017;124(1):308-335. doi:10.1213/ANE.0000000000001581.
43. Jipa, M., Isac, S., Klimko, A., Simion-Cotorogea, M., Martac, C., Cobilinschi, C., & Droc, G. (2022). Opioid-Sparing Analgesia Impacts the Perioperative Anesthetic Management in Major Abdominal Surgery. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 58(4), 487. <https://doi.org/10.3390/medicina58040487>
44. Gedda C, Nygren J, Garpenbeck A, Hoffström L, Thorell A, Soop M. Multimodal Analgesia Bundle and Postoperative Opioid Use Among Patients Undergoing Colorectal Surgery. *JAMA Netw Open.* 2023;6(9):e2332408. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.32408.

45. Ulbing S, Infanger L, Fleischmann E, Prager G, Hamp T. The Performance of Opioid-Free Anesthesia for Bariatric Surgery in Clinical Practice. *Obes Surg.* 2023;33(6):1687–1693. doi:10.1007/s11695-023-06584-5.
46. Arco de la Torre P, Aguado Sevilla M. Análisis comparativo de la anestesia empleada en pacientes intervenidos de cirugía bariátrica: anestesia libre de opioides (OFA) versus anestesia general balanceada con opioides. *Rev Chil Anest.* 2024;53(4):349-354. doi: 10.25237/revchilanestv53n4-08.
47. Yu JM, Tao QY, He Y, et al. Opioid-Free Anesthesia for Pain Relief After Laparoscopic Cholecystectomy: A Prospective Randomized Controlled Trial. *J Pain Res.* 2023;16:3625-3632. doi:10.2147/JPR.S432601.
48. An G, Wang G, Zhao B, et al. Opioid-free anesthesia compared to opioid anesthesia for laparoscopic radical colectomy with pain threshold index monitoring: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2022;22(1):241. doi:10.1186/s12871-022-01747-w.
49. Ghimire A, Subedi A, Bhattarai B, et al. The effect of intraoperative lidocaine infusion on opioid consumption and pain after totally extraperitoneal laparoscopic inguinal hernioplasty: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2020;20(1):137. doi:10.1186/s12871-020-01054-2.
50. Toleska M, Dimitrovski A, Dimitrovska NT. Postoperative Nausea and Vomiting in Opioid-Free Anesthesia Versus Opioid Based Anesthesia in Laparoscopic Cholecystectomy. *Prilozi.* 2022;43(3):101-8. doi:10.2478/prilozi-2022-0042.
51. Liu J, Wang T, Song J, et al. Effect of esketamine on postoperative analgesia and postoperative delirium in elderly patients undergoing gastrointestinal surgery. *BMC Anesthesiol.* 2024;24(1):46. doi:10.1186/s12871-024-02424-w.
52. KR V, Singh K, Sahay N, et al. Opioid-free anesthesia using a combination of ketamine and dexmedetomidine in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Anesth Pain Med.* 2024;19(2):109-116. doi:10.17085/apm.23097.
53. Do U, El-Kefraoui C, Pook M, et al. Feasibility of Prospectively Comparing Opioid Analgesia With Opioid-Free Analgesia After Outpatient General Surgery: A Pilot Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022;5(7):e2221430. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.21430.
54. Mieszczkański P, Górniewski G, Ziemiański P, et al. Comparison between multimodal and intraoperative opioid free anesthesia for laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective, randomized study. *Sci Rep.* 2023;13:12677. doi:10.1038/s41598-023-39856-2.

55. Hao C, Xu H, Du J, et al. Impact of Opioid-Free Anesthesia on Postoperative Quality of Recovery in Patients After Laparoscopic Cholecystectomy-A Randomized Controlled Trial. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:3539-3547. doi:10.2147/DDDT.S439674.
56. Toleska M, Dimitrovski A, Dimitrovska NT. Comparison Among Opioid-Based, Low Opioid and Opioid Free Anesthesia in Colorectal Oncologic Surgery. *Prilozi (Makedonska akademija na naukite i umetnostite. Oddelenie za medicinski nauki).* 2023;44(1):117-126. doi:10.2478/prilozi-2023-0013.
57. Elshafie MA, Khalil MK, ElSheikh ML, Mowafy NI. Erector Spinae Block with Opioid Free Anesthesia in Cirrhotic Patients Undergoing Hepatic Resection: A Randomized Controlled Trial. *Local Reg Anesth.* 2022;15:1-10. doi:10.2147/LRA.S343347.