Revista de Revistas (Journal Club de la Pontificia Universidad Católica de Chile)

Editor responsable:
Dr. Héctor Lacassie¹

Wildes TS, Mickle AM, Ben Abdallah A, y cols., Effect of Electroencephalography-Guided Anesthetic Administration on Postoperative Delirium Among Older Adults Undergoing Major Surgery: The ENGAGES Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Feb 5;321(5):473-83. (Efecto de la administración de anestesia guiada por EEG en el delirio postoperatorio en adultos mayores sometidos a cirugía mayor. El estudio clínico aleatorizado ENGAGES).

Revisor: Héctor J. Lacassie. División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

La supresión eléctrica del electroencefalograma (EEG) intraoperatoria, que a menudo sugiere una anestesia general excesiva, se ha asociado con delirio postoperatorio, el que aumenta el riesgo de morbi-mortalidad.

Objetivo: Evaluar si la administración anestésica guiada por EEG disminuye la incidencia del delirio postoperatorio en pacientes adultos, sometidos a cirugía mayor.

Métodos: Se realizó un estudio clínico pragmático, aleatorio, unicéntrico y prospectivo en 1.232 adultos ≥ 60 años sometidos a cirugía mayor que recibieron anestesia general inhalatoria. Los pacientes se aleatorizaron para recibir anestesia guiada por EEG ($n = 614$) o atención anestésica habitual ($n = 618$).

Desenlaces: El desenlace primario fue la presencia de delirio durante el postoperatorio entre los días 1 a 5. Las mediciones intraoperatorias incluyeron concentración anestésica, tasa de supresión del EEG e hipotensión arterial. Los eventos adversos incluyeron movimientos intraoperatorios indeseables, conciencia intraoperatoria con recuerdo (*awareness*), náuseas y

vómitos postoperatorios, complicaciones médicas y muerte a 30 días.

Resultados: De los 1.232 pacientes aleatorizados (mediana, 69 años [rango, 60 a 95]; 563 mujeres [45,7%]), 1.213 (98,5%) fueron evaluados para el resultado primario. El delirio postoperatorio (días 1 a 5) ocurrió en 157 de 604 pacientes (26,0%) en el grupo guiado y 140 de 609 pacientes (23,0%) en el grupo de atención habitual (diferencia, 3,0% [IC 95%, -2,0% a 8,0%]; $P = ,22$). La concentración media de anestésico volátil fue significativamente menor en el grupo guiado que en el grupo de atención habitual (concentración alveolar mínima de 0,69 frente a 0,80; diferencia, -0,11 [IC 95%, -0,13 a -0,10]) y el tiempo acumulativo medio de supresión del EEG fue significativamente menor (7 vs 13 minutos; diferencia, -6,0 [IC 95%, -9,9 a -2,1]). No hubo diferencias entre los grupos en el tiempo medio acumulado con presión arterial media inferior a 60 mm Hg (7 vs 7 minutos; diferencia, 0,0 [IC de 95%, -1,7 a 1,7]). Se produjeron movimientos indeseables en 137 pacientes (22,3%) en el grupo guiado y en 95 (15,4%) en el grupo de atención habitual. Ningún paciente informó de *awareness*. No hubo diferencias en náuseas y vómitos postoperatorios. Se informaron eventos adversos graves en 124 pacientes (20,2%) en el grupo guiado y 130 (21,0%) en el grupo de tratamiento habitual. Dentro de los 30 días de la cirugía, murieron 4 pacientes (0,65%) en el grupo guiado y 19 (3,07%) en el grupo de atención habitual.

Conclusiones: Entre los adultos que se sometieron a una cirugía mayor, la administración de anestesia inhalatoria guiada por EEG, en comparación con el tratamiento habitual, no disminuyó la incidencia de delirio postoperatorio. Este hallazgo no apoya el uso de anestesia guiada por EEG para esta indicación.

Comentario: Es un estudio de alta calidad metodológica, que controla muchos aspectos potencialmente confundentes (como por ejemplo, caracterizar por historia de caídas en el preoperatorio, que es un factor demostrado de riesgo para delirio postoperatorio). Los autores no encuentran diferencias en el desenlace primario (delirio posoperatorio), contrapo-

¹ División de Anestesiología, Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0001-5758-4113>

Correspondencia:
Héctor J. Lacassie
Email: hlacassie@gmail.com

niéndose con estudios previos, lo que es novedoso y controversial. Pudiera ser que las diferencias en tratamientos fueron tan sutiles que no lograron demostrar un efecto en delirio post operatorio. Sin embargo, los autores encuentran una diferencia en mortalidad a 30 días, que fue menor en el grupo monitorizado. Se deberá esperar otros estudios que diriman entre estos hallazgos y los previos.

Effect of Intraoperative Goal-directed Balanced Crystalloid versus Colloid Administration on Major Postoperative Morbidity: A Randomized Trial. Kabon B, Sessler D, Kurz A, Crystalloid-Colloid Study Team. *Anesthesiology* 2019; 130: 728-44. (Efecto de la administración por terapia guiada por objetivos de coloides *versus* cristaloides en morbilidad mayor postoperatoria: Estudio clínico aleatorizado).

Revisor: Augusto Rolle. División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

La reposición de volumen con cristaloides *versus* coloides es un tema de constante debate en la práctica anestésica. La asociación de coloides con falla renal postoperatoria, así como a una mayor mortalidad en pacientes críticos, asociado a su elevado costo, ha cuestionado su uso. Sin embargo, la seguridad y efectividad del uso de coloides en períodos cortos (como en el intraoperatorio), no ha sido evaluada en estudios prospectivos.

Hipótesis principal: En pacientes sometidos a cirugía abdominal electiva, de riesgo moderado o alto, el uso de coloides (Voluven, VV) disminuiría las complicaciones graves a 30 días, *versus* el uso de cristaloides (Ringer Lactato, RL). Hipótesis secundarias: el uso de VV disminuiría complicaciones menores a 30 días y el desenlace combinado de muerte y rehospitalización a 30 días, *versus* RL. Como chequeo de seguridad incluyeron la medición de creatinina plasmática en distintos momentos del perioperatorio.

Métodos: El estudio se inició en Viena (Medical University of Vienna), luego se unió Cleveland Clinic y Ohio State University. Incluyeron pacientes ASA I-III, 18-80 años, programados a cirugía electiva abdominal de al menos 2 h. Se excluyeron pacientes con *clearance* de creatinina menor a 30 ml/min, fracción de eyección menor a 35%, EPOC, anomalías esofágicas o aórticas y antecedente de coagulopatía. En el intraoperatorio se administraron 5-7 ml/kg RL y mantención entre 3-5 ml/kg según peso ideal. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir RL o VV en el

intraoperatorio, sin ciego para los tratantes en pabellón, manteniendo el ciego en los evaluadores de desenlaces postoperatorios. La administración de fluidos se realizó según variables medidas por *doppler* esofágico (volumen de eyección y tiempo de flujo aórtico corregido), con bolos de 250 ml del fluido en estudio.

Resultados: Fueron analizados los datos de 1.057 pacientes, reclutados entre 2006 y 2016. El estudio fue detenido por futilidad, demostrada en análisis interinos planificados. No hubo diferencias en las complicaciones mayores ni menores en mortalidad ni rehospitalización a 30 días. Sin diferencias tampoco en cambios de creatinina a 6 meses, ni en incidencia de insuficiencia renal aguda. Encontraron una diferencia en la tasa de complicaciones cardíacas, con menor incidencia en grupo de VV.

En conclusión, para pacientes sometidos a cirugía abdominal electiva, sin gran sangrado intraoperatorio, el uso de VV no es superior al uso de RL. Esto, asociado a su mayor costo, dificulta su uso rutinario como terapia de reposición de volumen intraoperatoria. Sin embargo, no es posible extrapolar los resultados a pacientes sépticos, grandes quemados o pacientes críticos, así como tampoco a la reposición de grandes pérdidas sanguíneas.

Como limitaciones destacan: No se mantiene el ciego intraoperatorio; no se describe tipo de cirugías ni el protocolo de reposición de volumen (pese a manifestación de existencia de este, el cual no corresponde a la citación realizada); el largo tiempo de reclutamiento, que puede afectar los resultados, dados los cambios de técnica anestésica y/o quirúrgica. Finalmente, el hecho de que Fresenius Kabi financie parte del trabajo, puede hacer pensar en conflicto de interés asociado.

En resumen, el uso de VV no se asocia a mayor número de complicaciones, en pacientes sometidos a cirugía abdominal electiva, sin gran sangrado y cuando la reposición de volumen se hace guiada por objetivos, en este caso, bajo monitorización con *doppler* esofágico.

Pupillary Pain Index Changes After a Standardized Bolus of Alfentanil Under Sevoflurane Anesthesia: First Evaluation of a New Pupillometric Index to Assess the Level of Analgesia During General Anesthesia. Sabourdin N, Diarra C, Wolk R, Piat V, Louvet N, Constant I. *Anesthesia and Analgesia*. 2019 Mar; 128(3): 467-474. Cambios en el índice pupilométrico de dolor después de un bolo estandarizado de alfentanil bajo anestesia con sevoflurano: Primera evaluación de un nuevo índice pupilométrico para

evaluar el nivel de analgesia durante anestesia general.

Revisor: Eduardo Vega P. División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

En el intraoperatorio, con fin de evitar la sub o sobredosificación de opioides, siempre nos fijamos en parámetros indirectos (frecuencia cardíaca, presión arterial y movimiento) para ver si el paciente tiene o no suficiente analgesia. Algunos monitores ya han sido desarrollados para obtener una medición objetiva de la transmisión nociceptiva intraoperatoria, todos ellos basados en un balance entre la actividad parasimpática y simpática. Sin embargo, estos solo proveen una evaluación retrospectiva y permiten la corrección posterior de una analgesia insuficiente. Actualmente, no existe un índice que nos permita predecir la respuesta clínica posterior a un estímulo doloroso.

Los autores midieron el índice pupilométrico del dolor (PPI por sus siglas en inglés), que es un método nuevo que ha sido diseñado para evaluar el nivel de analgesia en el paciente anestesiado. Se basa en el reflejo pupilar de dilatación (RPD) ante un estímulo nocivo. El RPD persiste en el paciente anestesiado, es proporcional al estímulo nociceptivo e inverso a la cantidad de opioides administrados. Lo novedoso del PPI es el algoritmo que ocupa para provocar la dilatación pupilar. En un extremo del dispositivo van conectados dos electrodos, los cuales son puestos sobre el territorio del nervio ulnar para dar un estímulo tetánico de intensidad creciente, con un protocolo de estimulación que puede durar en total 8 segundos. Sin embargo, si se llega antes al umbral de dilatación pupilar ($> 13\%$ del basal, determinado por el fabricante) el protocolo de estimulación finaliza antes, entregando el valor del PPI. Mientras menor sea la intensidad requerida para llegar al umbral de dilatación pupilar, mayor PPI y menor nivel de analgesia posee el paciente y viceversa.

El principal objetivo de este estudio fue ver cómo se modificaba la medición del PPI pre y posadministración de $10 \mu\text{g/kg}$ de alfentanil en niños bajo anestesia general con sevoflurano. Hubo una disminución significativa del PPI posterior al bolo de alfentanil. Los resultados de este estudio piloto sugieren que el valor de PPI disminuye cuando el nivel de analgesia aumenta. Las mediciones del PPI no se asociaron a una respuesta clínica o hemodinámica nociceptiva.

El estudio genera dudas como: ¿por qué tuvieron tan amplia variación los valores basales interindividuales del PPI? y ¿por qué no hubo una disminución pro-

porcional de los valores del PPI en todos los pacientes post bolo de alfentanil?

Si bien es cierto, las mediciones objetivas claramente nos han ayudado en el manejo anestésico de nuestros pacientes, aún queda la interrogante en qué tipos de cirugías podría ser eficiente la medición del PPI, como por ejemplo: ¿qué sucede en cirugía en posición prono, neurocirugía, cirugía de cabeza y cuello o robótica en las cuales se vuelve prácticamente imposible la medición de este parámetro?, ¿qué sucede con los pacientes con uso crónico de opioides o con alteraciones pupilares?, ¿qué hubiese sucedido con los niveles de PPI si en vez de una dosis fija de alfentanil, hubiesen ocupado una TCI de opioides para obtener iguales niveles en sitio efecto en todos los pacientes?, ¿qué sucede con el uso de alfa agonistas que modifican el diámetro pupilar? y finalmente, ¿vamos a estar dispuestos y recordar abrir el ojo de los pacientes de forma rutinaria para medir el grado de analgesia? Cabe destacar que a la fecha no hay casos reportados de lesiones corneales con el uso de este método de medición pupilar.

En mi opinión, los resultados de este estudio piloto deben ser tomados en consideración, pero confirmados en ensayos clínicos aleatorizados que permitan evaluar la efectividad y la plausibilidad de este tipo de medición analgésica objetiva en diversos tipos de cirugías. Este nuevo índice pupilar pudiera proveer información útil para individualmente adaptar la terapia con opioides antes del estímulo nociceptivo en un paciente sometido a anestesia general.

Effect of Intravenous Acetaminophen vs Placebo Combined With Propofol or Dexmedetomidine on Postoperative Delirium Among Older Patients Following Cardiac Surgery. The DEXACET Randomized Clinical Trial. JAMA 2019; 321 (7).

(Efecto del paracetamol intravenoso *versus* placebo combinado con propofol o dexmedetomidina en el delirio postoperatorio en pacientes de edad avanzada después de una cirugía cardíaca. El ensayo clínico aleatorizado DEXACET).

Revisor: Mauricio Ibacache, División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Tomando en cuenta que el delirio postoperatorio es frecuente después de una cirugía cardíaca, el objetivo fue evaluar el efecto en el delirio postoperatorio, la administración postoperatoria de paracetamol IV *versus* placebo, en combinación con una sedación

con dexmedetomidina o propofol, en pacientes mayores sometidos a cirugía cardíaca.

El desenlace primario fue la incidencia de delirio intrahospitalario, mientras que los secundarios incluyeron: duración del delirio, deterioro cognitivo, analgesia postoperatoria (consumo de opioides) y permanencia hospitalaria.

Método: Ensayo clínico, aleatorizado, controlado con placebo, en 120 pacientes mayores de 60 años, sometidos a revascularización miocárdica con o sin reemplazo valvular, en un centro norteamericano.

Los pacientes fueron aleatorizados en 4 grupos: paracetamol-dexmedetomidina ($n = 29$), paracetamol-propofol ($n = 31$), dexmedetomidina-placebo ($n = 30$), propofol-placebo ($n = 30$). El paracetamol fue administrado cada 6 h hasta completar 48 h. La sedación con dexmedetomidina o propofol comenzó durante el cierre esternal y se mantuvo por 6 h o hasta la extubación traqueal del paciente.

Resultados: Quienes recibieron paracetamol IV tuvieron significativamente menos delirio que los que no (10% vs 28%; diferencia: -18% [95% CI, -32% a -5%]; $P: 0,01$; HR: 2,8 [IC 95%, 1,1-7,8]). No hubo diferencia en la incidencia de delirio entre dexmedetomidina o propofol. El uso de paracetamol IV la duración del delirio postoperatorio (mediana: 1 vs 2 días; diferencia: -1 [95% CI, -2-0]), la duración de la estancia en UCI (mediana: 29,5 vs 46,7 h; diferencia: -16,7 h [95% CI, -20,3-0,8]) y el consumo de equivalentes de morfina (mediana: 322,5 vs 405,3 μg ; diferencia: -83 μg [IC 95%, -154-14]). Para dexmedetomidina y propofol sólo hubo diferencias significativas en el consumo de opioides (mediana: 328,8 vs 397,5 μg ; diferencia: -69 μg [95% CI, -155-4]; $P: 0,04$).

Conclusión: El uso de sedoanalgesia postoperatoria con paracetamol IV más dexmedetomidina o propofol, en pacientes adultos mayores sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, disminuye la incidencia de delirio.

Comentario: Este trabajo fue realizado por investigadores del Harvard Medical School, con vasta experiencia en delirio perioperatorio. Los resultados son interesantes y muy aplicables a nuestra realidad. Sin embargo, no sorprende que el uso de analgesia y sedación durante el periodo postoperatorio disminuya el delirio. La evidencia es amplia en la literatura demostrando lo mismo, no sólo en esta población.

Uno se ve tentado a propiciar el uso de paracetamol IV para tratar o prevenir el delirio en combinación con sedantes, pero tal y como los autores sugieren, probablemente la optimización de la analgesia es lo más relevante y otras formulaciones más baratas podrían ser igualmente efectivas. Es destacable que la

dexmedetomidina no sea superior a propofol en términos de disminuir el delirio, pero sí disminuyendo el consumo de opioides. No es sorpresa que la dexmedetomidina demuestre poseer propiedades analgésicas ahorradores de morfina.

Aquellos que están por una anestesia y analgesia libre de opioides, pueden acá tener una alternativa de manejo para sus pacientes.

Jennifer Hah, Sean C. Mackey, Peter Schmidt y cols. Effect of Perioperative Gabapentin on Postoperative Pain Resolution and Opioid Cessation in a Mixed Surgical Cohort. A Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. 2017 Dec 13. (Efecto de la gabapentina perioperatoria en la resolución del dolor postoperatorio y el cese de los opioides en una cohorte quirúrgica mixta).

Revisor: Francisca Elgueta. División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

El presente trabajo es un ensayo aleatorizado, doble ciego, realizado en un único centro. Su objetivo fue determinar el efecto de la gabapentina perioperatoria en el postoperatorio remoto en relación al tiempo de resolución del dolor y cese de los opioides.

Método: Se incluyeron un total de 1.805 pacientes de entre 18-75 años sometidos a diferentes tipos de cirugías. Los pacientes fueron randomizados dos semanas previas de su cirugía en dos grupos. Grupo Placebo quienes recibieron una cápsula de placebo activo (lorazepam 0,5 mg) y 3 cápsulas de placebo inactivo por 72 h en el postoperatorio. El grupo Tratamiento recibió gabapentina 1.200 mg en el preoperatorio y 600 mg tres veces al día por 72 h en el postoperatorio. Se hizo un seguimiento de 2 años después de la operación. Se utilizó intención de tratar para el análisis. El desenlace primario fue el tiempo para la resolución del dolor. Los desenlaces secundarios fueron el tiempo para el cese de los opioides y la proporción de participantes con dolor o uso de opioides a los 6 meses y 1 año.

Resultados: De 1.805 pacientes seleccionados para la inscripción, 1.383 fueron excluidos, donde 926 no cumplieron con los criterios de inclusión, 273 que se negaron a participar y 8% de los pacientes se perdieron en el seguimiento posoperatorio. Un total de 202 pacientes fueron aleatorizados al grupo placebo y 208 a gabapentina. En el análisis por intención de tratar los dos grupos fueron similares con respecto a las características demográficas y clínicas. La gabapentina perioperatoria no influyó en el tiem-

po para cese del dolor en el postoperatorio (razón de riesgo [HR], 1,04; IC 95%, 0,82-1,33; $P = 0,73$), ni en la proporción de pacientes con dolor crónico a los 6 meses o 1 año después de la cirugía. Sin embargo, gabapentina perioperatoria demostró un efecto modesto en la promoción postoperatoria del cese de uso de opiodes. No hubo diferencias significativas en el número de eventos adversos, así como en la tasa de interrupción de la medicación debido a sedación o mareos (placebo, 42 de 202 [20,8%]; gabapentina, 52 de 208 [25,0%]).

Conclusión: Los autores concluyen que la administración perioperatoria de gabapentina no tuvo efecto sobre la duración del dolor postoperatorio, pero tuvo un efecto modesto en la promoción del cese de los opioides después de la cirugía.

Comentario: En mi opinión este trabajo es un aporte a la evidencia existente sobre la efectividad de los gabapentinoides en el perioperatorio, sin embargo, deja aún muchas dudas respecto a su real efectividad. Hay varios estudios que apoyan que la gabapentina es útil para la reducción del dolor postoperatorio agudo y el consumo de opioides, sin embargo, la calidad de éstos no es muy buena y no nos permite tomar conclusiones con una evidencia sólida. Este trabajo tiene muchas limitaciones entre las que destaco que, al tener un n pequeño de paciente agregaron muchas cirugías que en general no necesitan más que un AINE como rescate analgésico, como por ejemplo, cirugía del túnel carpiano. Además, en el trabajo nunca dicen qué analgesia usaron ni en el intra ni el postoperatorio, por lo que no sabemos si los grupos son comparables. Creo que la gabapentina sigue siendo un coadyuvante muy útil en el perioperatorio para determinadas cirugías, pero aún se necesitan trabajos con una evidencia más robusta para masificar esta indicación.

Aberra B, Aregawi A, Teklay G, Tasew H. Effect of ketofol versus propofol as an induction agent on ease of laryngeal mask airway insertion conditions and hemodynamic stability in pediatrics: an observational prospective cohort study. BMC Anesthesiology 2019; 19(1): 41. Efecto del ketofol *versus* el propofol como agente de inducción en la facilidad de la inserción de la vía aérea con máscara laríngea y la estabilidad hemodinámica en pediatría: un estudio observacional de cohorte prospectivo.

Revisor: Margarita Pérez. División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

El objetivo del estudio fue comparar las condiciones de inserción de la máscara laríngea (LMA) y los cambios hemodinámicos cuando se realiza una inducción para anestesia general con una mezcla de ketamina-propofol (ketofol) *vs* propofol, en pacientes pediátricos.

Método: Se diseñó un estudio prospectivo de una cohorte de 120 pacientes ASA I-II, entre 2 y 15 años y sometidos a procedimientos quirúrgicos electivos bajo anestesia general con LMA. Se asignaron a dos grupos: Propofol: 3,5 mg/kg de propofol y ketofol: 3,0 mg/Kg de propofol más 0,5 mg/kg de ketamina. El objetivo primario fue comparar las condiciones de inserción de la LMA, que fue clasificada por el mismo anestesista que realizaba el procedimiento, evaluando apertura bucal, presencia de tos, deglución, movimiento, laringoespasma y la facilidad de inserción, asignándose una puntuación sumativa. Si los pacientes respondían al estímulo después de la inducción, se administraron incrementos adicionales de propofol de 0,5 a 1 mg/kg hasta la pérdida de la conciencia y la pérdida del reflejo palpebral.

Resultados: Se incluyeron todos los pacientes reclutados y los grupos fueron comparables. No existió diferencia significativa en la puntuación sumada de inserción de LMA ni en la presencia de laringoespasma en ambos grupos. No hubo diferencias en los requerimientos de dosis adicionales de propofol. El tiempo desde la colocación de LMA hasta el retorno de la ventilación espontánea fue significativamente mayor en el grupo de propofol (240s [rango = 60-390s]) en comparación con un grupo de ketofol (180s [rango = 30-380s]) ($p < 0,005$). Con la inducción de anestesia, se observó una disminución en la presión arterial media en el grupo de propofol desde el inicio, mientras que en el grupo de ketofol, hubo un aumento, en todos los tiempos de medición. La frecuencia cardíaca se comportó de igual forma aunque en direcciones opuestas.

Comentario: Los resultados encontrados en este estudio son similares a estudios previos sin entregar información adicional relevante. Una alternativa habría sido evaluar diferentes dosis o en diferentes proporciones de las drogas para establecer una combinación que permita el uso mínimo de drogas para la inserción adecuada de LMA con el mejor perfil hemodinámico.