Rev Chil Anest 2020; 49: 295-298
DOI:10.25237/revchilanestv49n02.17

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

Editor responsable:
Dr. Héctor Lacassie[1]

Population Pharmacokinetics of Intraperitoneal Bupivacaine Using Manual Bolus Atomization Versus Micropump Nebulization and Morphine Requirements in Young Children. Meier PM, Pereira LM, Zurakowski D, Nguyen HT, Muñoz-San Julian C, Houck CS. Anesthesia and Analgesia. 2019 mayo. doi: 10.1213/ANE.0000000000004224. (Farmacocinética poblacional de bupivacaina intraperitoneal usando un bolo atomizado manual *versus* nebulización por microbomba y consumo de morfina en niños).

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

Comentario: El presente estudio prospectivo en pacientes pediátricos sometidos a cirugía robótica urológica, tuvo como objetivo primario el desarrollar un modelo farmacocinético poblacional de bupivacaína intraperitoneal administrada mediante dos métodos: a través de un bolo atomizado manual o a través de la nebulización por una microbomba (automático). La hipótesis planteada fue que no habrían diferencias farmacocinéticas, independiente de la forma de administración de bupivacaína. El principal resultado es que luego de la administración manual del anestésico local, se logran niveles plasmáticos más elevados, con una mayor variabilidad y por un tiempo más prolongado en comparación con la nebulización. Sin embargo, la interpretación de los volúmenes de distribución y *clearance* deben ser hechos con precaución debido a la falta de medición de la biodisponibilidad del anestésico local que puede verse afectada por su método de administración. Cabe mencionar que ningunos de los dos métodos empleados logró concentraciones plasmáticas por sobre los niveles considerados tóxicos.

El objetivo secundario fue el consumo de opioides postoperatorios, siendo bajo en ambos grupos y no existiendo una diferencia significativa entre ellos. Tomando en consideración este último punto y el mejor perfil farmacocinético, es que este grupo de investigadores recomienda el uso de nebulización de anestésico local por sobre el bolo atomizado manual. Sin embargo, estas conclusiones deben ser interpretadas con cautela ya que: no se sabe si hay una disminución clínicamente significativa en cuanto al uso de opioides (debido a la falta de un grupo control), los costos asociados a su uso rutinario y a la eventual alteración de la visualización del campo quirúrgico mientras dure la nebulización del anestésico local (hasta 30 minutos).

Kilinc L, Türk B, Türk H, Cinar S, Turgut S, Islamoglu S. Peritonsillar dexamethasone-bupivacaine *vs* bupivacaine infiltration for post-tonsillectomy pain relief in children: a randomized, double-blind, controlled study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2019 May. (Infiltración peritonsilar de dexametasona-bupivacaina *vs* bupivacaína para analgesia posttonsilectomía en niños: un estudio controlado, aleatorio y doble ciego).

Revisor: Diego Pulgar. División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

El trabajo actual corresponde a un estudio clínico controlado, aleatorizado y doble ciego, realizado en el hospital Sisli Hamidiye Etfal en Estambul, Turquía. Su objetivo fue evaluar si el uso de anestésicos locales asociados a dexametasona en infiltración peritonsilar proveían un mejor control del dolor postoperatorio en pacientes pediátricos sometidos a tonsilectomía electiva comparado contra anestésicos locales solos o solución fisiológica como control.

Método: Incluyeron pacientes entre 2 y 12 años programados para tonsilectomía electiva. Fueron aleatorizados a uno de tres grupos: Grupo BD: infiltración peritonsilar con bupivacaína 0,5% + dexametasona 0,5 mg/kg en 3-5 ml; el segundo grupo (B) solo

[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

bupivacaína 0,5% en el mismo volumen y el tercer grupo (control): solución fisiológica 0,9%. El desenlace primario fue la intensidad de dolor en las primeras 24 horas y hasta el séptimo día postoperatorio. La técnica anestésica incluyó inducción con fentanyl, propofol, rocuronio y mantención con sevoflurano. Se realizó cirugía con técnica de disección roma y se administró dexametasona 0,5 mg/kg ev previo a la cirugía. En el postoperatorio inmediato no se administraron opioides y se manejó el dolor (caracterizado por un puntaje ≥ 4) con paracetamol 10 mg/kg ev. Al alta se indicó paracetamol oral más dosis de rescate. El dolor fue evaluado mediante la escala de FLACC por el clínico a cargo y, posterior al alta, por los padres mediante escala de caras de Wong-Baker (WBS), previa instrucción.

Resultados: Un total de 131 pacientes fueron asignados al azar: 41 al grupo BD, 45 al grupo B y 45 al grupo control. Los tres grupos eran similares clínica y demográficamente al inicio del estudio. Once pacientes aleatorizados no fueron incluidos en el análisis por diversas causas. El grupo BD presentó puntajes de dolor discretamente menores que los grupos B y control; no así entre el grupo B y control en que no hubo diferencias. No se encontraron diferencias en requerimiento analgésico para los primeros 60 minutos de recuperación (p = 0,686). No hubo diferencias en efectos adversos como náuseas, vómitos o sangrado postoperatorio.

Conclusión: La infiltración de bupivacaina-dexametasona peritonsilar fue discretamente más efectiva que bupivacaina sola o placebo en el manejo de dolor en el periodo postoperatorio precoz y tardío de tonsilectomía electiva.

Comentario: El diseño de este trabajo es insuficiente para demostrar que el beneficio de la intervención sobrepasa los riesgos. Existen problemas metodológicos: el cálculo del tamaño muestral en base a una diferencia mínima en la intensidad del dolor, no se realizó análisis por intención de tratar y se utilizaron escalas de dolor distintas. Por las imperfecciones metodológicas no se puede decidir si la intervención se justifica para el manejo del dolor en el contexto descrito, pese a sus resultados estadísticamente significativos, pero clínicamente discretos. Aún considerando sus resultados, la disminución menos que moderada del dolor no justificaría realizar de rutina un procedimiento con riesgos teóricos potencialmente graves.

Guiding Opioid Administration by 3 Different Analgesia Nociception Monitoring Indices During General Anesthesia Alters Intraoperative Sufentanil Consumption and Stress Hormone Release: A Randomized Controlled Pilot Study. Funcke S, Pinnschmidt HO, Wesseler S, Brinkmann C, Beyer B, Jazbutyte V, et al. Anesth Analg. 2019 Sep 10. doi: 10.1213/ANE.0000000000004388. (Guiar la administración de opioides por 3 diferentes índices de monitoreo de nocicepción de analgesia durante la anestesia general altera el consumo intraoperatorio de sufentanilo y la liberación de las hormonas de estrés: un estudio piloto controlado aleatorizado).

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

La titulación de opioides para analgesia durante la anestesia general continúa siendo un desafío, aunque actualmente existen diversos monitores de nocicepción. Este estudio piloto investigó los efectos de la titulación de sufentanilo por tres diferentes monitores de analgesia y por signos clínicos durante una anestesia general. Se postula que la titulación de opioides usando diferentes monitores de nocicepción o utilizando solamente la evaluación clínica conduce a la administración intraoperatoria de diferentes cantidades de opioides.

Métodos: Estudio clínico prospectivo, aprobado por Ética, incluyó 48 pacientes mayores de 18 años, ASA 2-3, sometidos a prostatectomía radical con sevoflurano y analgesia con sufentanilo. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a 4 grupos de administración de sufentanil guiadas por: 1: el índice quirúrgico pletismogáfico (SPI); 2: el índice pupilar de dolor (PPI); 3: el índice del nivel de nocicepción (NoL); y 4: por signos clínicos (FC, PA, sudoración, lagrimeo) (control). Los desenlaces evaluados fueron: Primario: comparar la cantidad intraoperatoria de sufentanilo administrado. Secundarios: comparar niveles séricos de ACTH y cortisol antes, durante y después de la cirugía, tiempo de extubación traqueal y recuperación, puntaje máximo de dolor (NRS), cantidad total de piritramida, NVPO y calofríos postoperatorios. Los datos fueron analizados con las pruebas de Kruskal-Wallis, U de Mann-Whitney, análisis de modelo mixto y área bajo la curva (AUC) para la comparación de grupos como para el efecto temporal en las hormonas del estrés.

Resultados: La administración total de sufentanilo (µg/kg/min) difirió entre los grupos: SPI = Control > NoL > PPI. El consumo fue significativamente menor para PPI respecto de los otros grupos. NoL menor respecto de SPI y grupo control, sin diferencias entre SPI

y control. El análisis de AUC indicó diferencias significativas en los niveles acumulativos de ACTH y cortisol (ng/L/min) PPI > Control = NoL > SPI al momento del cierre de piel. Los tiempos de recuperación postoperatoria, nivel de dolor y medicación analgésica, no mostraron diferencias.

Conclusiones: El tipo de monitoreo analgésico afectó la cantidad total de sufentanilo administrado. Dosis más bajas de sufentanilo en el grupo PPI se asociaron con mayor respuesta al estrés quirúrgico. La titulación con SPI no redujo la administración de opioides comparado con el control, pero se asoció a una respuesta reducida al estrés. Durante el período de seguimiento, no se observó evidencia de una diferencia en el dolor postoperatorio, requerimientos analgésicos o los tiempos de recuperación.

Discusión: El estudio deja claro que los distintos sistemas de monitoreo de analgesia disponibles en la actualidad reflejan de manera diferente el equilibrio entre nocicepción/antinocicepción; no sólo porque cada monitor mide variables diferentes asociadas a dolor, sino también porque el nivel de nocicepción estimado es distinto, llevando a manejos analgésicos diferentes. El estudio sugiere fuertemente que estos monitores aún no están optimizados para su uso clínico rutinario y se requiere de más estudios que investiguen la aplicabilidad clínica, incluida la definición de los valores umbral y rangos terapéuticos propuestos por los fabricantes.

Optimising clonidine dosage for sedation in mechanically ventilated children: a pharmacokinetic simulation study. Hayden J, Bardol M, Doherty D y cols. Pediatric Anesthesia.doi:10.1111/pan.1371. (Optimización de la dosificación de clonidina para sedación de niños en ventilación mecánica: un estudio de simulación farmacocinética).

Revisor: Alejandro Luengo. Anestesiólogo de la División de Anestesiología. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: La clonidina es un α-2 agonista con propiedades sedantes, analgésicas y simpaticolíticas. Se utiliza como coadyuvante en sedación y ahorrador de opiodes en pacientes pediátricos que se encuentran en ventilación mecánica. Pese a su amplio uso es escasa la evidencia que fundamente su eficacia como sedante ni las dosis objetivo (target) necesarias para producir un efecto terapéutico.

Objetivo: Encontrar una concentración target en el plasma y simular la farmacocinética (PK) de la clonidina en una cohorte de niños en ventilación mecánica de dos centros en Dublin, Irlanda. Posteriormente, se pretende evaluar la exactitud de los regímenes para dosificar clonidina usados en la práctica clínica y estudios de investigación actualmente disponibles.

Métodos: Se realizó una búsqueda en la literatura para identificar un modelo farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) para clonidina en el cual se defina una concentración target para sedación. Usando un modelo PK previo, se predijo la concentración plasmática de 692 niños en ventiación mecánica. Las dosis utilizadas en diversos estudios publicados recientemente fueron evaluadas para determinar si mantenían concentraciones plasmáticas de clonidina en rango terapéutico.

Resultados: Se propuso una concentración target en el plasma de 2 ug/ml. Nueve regímenes de dosificación (4 bolos IV, 4 infusiones IV y 1 vía nasogástrica) fueron evaluados. Estos iban de 1 µg/kg cada 8 horas a 3 µg/kg/h en infusión continua. Se encontró que una dosificación de 2 µg/kg en bolo seguido de 0-2 µg/kg/h IV, titulada por un puntaje de sedación definido, parecen ser las más adecuadas para lograr concentraciones en rangos terapéuticos. Las dosis debiesen bajarse a la mitad en neonatos.

Comentarios: La variedad de regímenes de dosificación de clonidina en estudios previos y las dificultades para estudiar conductas intervencionales en este grupo de pacientes, podría contribuir a la falta de evidencia que muestre la eficacia de los regímenes en uso. Este estudio es un esfuerzo por resumir esta evidencia (debiendo realizar varias presunciones de modelos PK/PD previos) y buscar una directriz que resuma la mejor dosificación de clonidina para sedación. Simulaciones de la concentración de clonidina en el plasma basadas en parámetros PK de una población conocida sugieren que se requiere de una dosis de carga seguida de una infusión de mantención IV, mayor que las utilizadas en la actualidad, para alcanzar una concentración de clonidina estable y adecuada precozmente. Nuevos estudios PK/PD deberán realizarse para determinar el regímen óptimo de clonidina para sedar niños en ventilación mecánica.

Analysis of 17.948 pediatric patients undergoing procedural sedation with a combination of intranasal dexmedetomidine and ketamine. Fei Yang, Yang Liu, Qing Yu, y cols. Pediatric Anesthesia. 2019 Jan; 29:85-91. (Análisis de 17.948 pacientes pediátricos sometidos a sedación para procedimientos con una combinación de dexmedetomidina y ketamina intranasal).

Revisor: Roberto Coloma Díaz. Residente de Anestesiología. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: La sedación intranasal con dexmedetomidina para procedimientos está bien descrita en la literatura. La combinación de dexmedetomidina intranasal y ketamina es un enfoque novedoso para el cual existen pocos datos sobre la tasa de sedación exitosa o eventos adversos.

Métodos: Estudio retrospectivo en que evaluaron 17.948 pacientes pediátricos (7.718 mujeres y 10.230 hombres) en un hospital terciario en China. Recibieron una combinación de 2 µg/kg de dexmedetomidina y 1 mg/kg de ketamina por vía intranasal para la sedación para procedimientos. Se evaluó la tasa de éxito de la sedación y potenciales efectos adversos. El éxito de la sedación se definió como completar con éxito el examen de diagnóstico y obtener imágenes e informes de calidad de diagnóstico adecuados.

Resultados: La tasa de éxito de la sedación intranasal fue 93% (16.691/17.948), la necesidad de sedación de rescate intranasal fue 1,8% (322/17.948) y el fracaso de la sedación intranasal: 5,2% (935/17.948). La incidencia de eventos adversos fue de un 0,58% (105/17.948), con eventos adversos mayores y menores reportados en 0,02% (4/17948) y 0,56% (101/17.948), respectivamente.

Conclusiones: La sedación para procedimientos con una combinación de dexmedetomidina y ketamina intranasal se asocia a una efectividad aceptable y bajas tasas de eventos adversos.

Comentario: Si bien el diseño retrospectivo y sin grupo control de este estudio limita sus conclusiones, tiene el valor que se incluyó un gran número de pacientes. La combinación de dexmedetomidina y ketamina pareciera ser promisoria, considerando que se pudiera obtener una sedación adecuada en pacientes pediátricos para exámenes diagnósticos y procedimientos menores. Además, la combinación de estas drogas contrarresta los efectos adversos que cada una de ellas produce por separado, como hipotensión arterial para la dexmedetomidina y alucinaciones, náuseas y vómitos para la ketamina. La vía de administración intranasal representa una muy buena alternativa en pacientes pediátricos con ansiedad perioperatoria y en quienes no se quiere realizar una punción venosa despiertos se quiere puncionar tiva en pacientes pedirando que se pudiera obtener una sedación venosa despiertos. Sin embargo, las dosis administradas por vía intranasal en este estudio parecieran ser bajas, considerando que la biodisponibilidad intranasal es menor a la endovenosa y a lo reportado previamente en la literatura[1]. Habría que realizar un estudio prospectivo y aleatorio comparando ambas drogas en conjunto y cada una por sí sola, para resolver interrogantes acerca de las dosis intranasales adecuadas y sus potenciales efectos adversos en pacientes pediátricos.

Referencias

1. Ibacache M, Muñoz H, Fuentes R. Dexmedetomidine-ketamine combination and caudal block for superficial lower abdominal and genital surgery in children. Pediatric Anesthesia. 2015; Feb: 25: 499-505. https://doi.org/10.1111/pan.12642.