

Funcke S, Pinnschmidt HO, Wessler S, y cols. 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. *Anesth Analg*. 2019 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 por Kruskal-Wallis y pruebas 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 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) 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 ($\text{ng}/\text{L}/\text{min}$) 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 con 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.

Acetaminophen pharmacokinetics in severely obese adolescents and young adults. M Hakim, B Anderson, H Walia et al. *Pediatric Anesthesia* 2019; 29: 20-26

(Farmacocinética de acetaminofén en adolescentes obesas severas y adultas jóvenes).

Revisor: Ricardo Fuentes. División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

La obesidad ha aumentado su incidencia en niños y adolescentes. En el manejo del dolor postoperatorio de la cirugía bariátrica se utilizan fármacos como AINE's y paracetamol con el fin de disminuir el uso de opioides. Sin embargo, ni la farmacocinética (PK) del paracetamol ni un descriptor de tamaño corporal que permita sugerir una dosis, han sido descritos en adolescentes obesos sometidos a cirugía bariátrica.

Objetivo: Investigar las concentraciones plasmáticas de paracetamol posterior a una dosis de 1 g IV

en adolescentes obesos sometidos a gastrectomía en manga. El análisis PK incluyó la evaluación de un descriptor de tamaño corporal que permita sugerir una dosis adecuada.

Métodos: Pacientes entre 14-20 años de edad, con un índice de masa corporal (IMC) mayor al p95 para la edad o $> 40 \text{ kg/m}^2$, fueron sometidos a gastrectomía en manga bajo anestesia general inhalatoria. En el momento del cierre, se administró una infusión de 1 g de paracetamol IV por 20 min. Se tomaron 8 muestras de sangre venosa desde los 15 min hasta las 12 horas después de haber finalizado la infusión. Un modelo de 2 compartimentos fue usado para investigar la PK del paracetamol. La estimación de los parámetros poblacionales fue obtenida usando un modelo mixto no lineal (NONMEM). Estos fueron escalados a una persona de 70 kg usando alometría y se utilizó la masa de grasa normal (NFM) para evaluar el impacto de la obesidad sobre los parámetros PK.

Resultados: Fueron estudiadas las muestras venosas de 11 pacientes de sexo femenino de 17 años (DE 2), ASA II y III, 125 kg de peso (DE 19) e IMC medio de 46 kg/m^2 (DE 5). La concentración sérica de paracetamol fue de $17 \mu\text{g/ml}$ a los 15 min de terminada la infusión y rápidamente fue bajando hasta $5 \mu\text{g/ml}$ a los 80-90 min. Después de las dos horas la concentración fue indetectable. El clearance fue mejor descrito usando el peso corporal total, mientras que la NFM describió mejor los volúmenes de distribución. La simulación mostró que se requiere administrar a las adolescentes obesas una dosis de 2,25 g de paracetamol para lograr concentraciones similares a pacientes no obesos que reciben 1 g.

Conclusiones: 1 g de paracetamol administrado a pacientes adolescentes obesos logran concentraciones inferiores a las observadas en pacientes no obesos y fueron indetectables después de dos horas de haber terminado la infusión. Una dosis adecuada es mejor predicha si se usa la masa corporal total escalada en forma alométrica. Se necesita una dosis de al menos el doble de paracetamol para llegar a concentraciones similares a los no obesos, pero es necesario y prudente realizar estudios de toxicidad hepática antes de sugerir este aumento de dosis.

Total Intravenous Anesthesia versus Inhalation Anesthesia for Breast Cancer Surgery. A Retrospective Cohort Study. Seokha Yoo, Han-Byeol Lee, Wonshik Han y cols. *Anesthesiology* 2019; 130:31-40.

(Anestesia intravenosa total *versus* anestesia inhalatoria para cirugía de cáncer de mamas. Un estudio

retrospectivo de cohorte).

Revisor: Ignacio Cortínez. División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Antecedentes: La asociación entre el tipo de anestesia utilizada y la recurrencia del cáncer sigue siendo controvertida. Este estudio de cohorte retrospectivo comparó la influencia de la anestesia total IV y la anestesia por inhalación en el resultado primario de la supervivencia libre de recurrencia después de la cirugía de cáncer de mama.

Métodos: Los autores revisaron los registros médicos electrónicos de los pacientes que se sometieron a una cirugía de cáncer de mama en un hospital universitario de atención terciaria entre enero de 2005 y diciembre de 2013. Los pacientes se agruparon según si se usó anestesia IV o por inhalación para la cirugía. Se utilizó el puntaje de propensión "propensity score" para ajustar las diferencias en las características basales. Se construyeron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para evaluar y comparar la influencia de tipo de anestesia sobre supervivencia libre de recurrencia y supervivencia general.

Resultados: De 7.678 pacientes que se sometieron a cirugía de cáncer de mama durante el período de estudio, los datos de 5.331 pacientes estaban disponibles para el análisis (grupo IV, $n = 3.085$; grupo de inhalación, $n = 2.246$). Después del ajuste por puntaje de propensión, 1.766 pacientes permanecieron en cada grupo. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier mostraron que no hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de recurrencia o supervivencia general entre los dos grupos, con tasas de supervivencia libre de recurrencia de 5 años de 93,2% (IC 95%, 91,9 a 94,5) en el grupo IV y 93,8% (IC 95%, 92,6 a 95,1) en el grupo de anestesia inhalada. La anestesia con gases no tuvo impacto en la supervivencia libre de recurrencia (razón de riesgos, 0,96; IC del 95%, 0,69 a 1,32; $P = 0,782$) o supervivencia global (razón de riesgo, 0,96; IC del 95%, 0,69 a 1,33, $P = 0,805$) en comparación con la anestesia total IV.

Conclusiones: Los autores no encontraron asociación entre el tipo de anestesia utilizada y el pronóstico a largo plazo del cáncer de mama. El estudio de cohorte retrospectivo no sugiere superioridad de una técnica específica de anestesia para cirugía de cáncer de mama.

Comentarios: A mi juicio el trabajo está bien realizado desde el punto de vista de su metodología. Sus resultados, sin embargo, contrastan con otros estu-

dios que muestran resultados favorables a largo plazo con anestesia intravenosa total en cirugía mayor por cáncer. Esto pudiera sugerir que de existir un beneficio del propofol *versus* gases en cuanto a recurrencia del cáncer y mejora en la supervivencia, el beneficio pudiera existir en pacientes sometidos a cirugía mayor por cáncer.

Sugiero leer la editorial que acompaña a este estudio.

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

Sims CA, Holena D, Kim P, y cols. Effect of Low-Dose Supplementation of Arginine Vasopressin on Need for Blood Product Transfusions in Patients With Trauma and Hemorrhagic Shock. *JAMA Surg.* 2019 Nov 1; 154(11): 994-10.

(Efecto de la suplementación en bajas dosis de arginina vasopresina en la necesidad de transfusiones de productos sanguíneos en pacientes con trauma y *shock* hemorrágico).

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

Introducción: El *shock* hemorrágico grave se asocia con un estado de deficiencia de arginina vasopresina (AVP) y vasoplejia. La suplementación de esta hormona puede disminuir la necesidad de uso de hemoderivados en la reanimación.

Objetivo: Determinar si la suplementación con dosis bajas de AVP en pacientes con trauma y *shock* hemorrágico disminuye la necesidad de transfusión de productos sanguíneos durante la reanimación.

Métodos: Estudio clínico, unicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó pacientes adultos con trauma (de 18 a 65 años) que recibieron al menos 6U de cualquier hemoderivado dentro de las 12 horas posteriores a la lesión. Hubo criterios de inclusión y exclusión explícitos. Luego de la aleatorización, se les administró de un bolo de AVP (4U) o placebo, seguido de AVP 0,04 U/min o placebo durante 48 horas para mantener una presión arterial media ≥ 65 mm Hg. El desenlace primario fue el volumen total de hemoderivados transfundidos. Los desenlaces secundarios incluyeron el volumen total de cristaloides transfundidos, requerimientos de vasopresores, complicaciones secundarias y mortalidad a los 30 días.

Resultados: Cien pacientes fueron aleatorizados

(49 al grupo AVP y 51 al grupo placebo). Eran principalmente jóvenes (27 años [22-25 años]) y mayoritariamente hombres ($n = 93$) con trauma penetrante ($n = 79$). Las características de la cohorte antes de la aleatorización estaban bien equilibradas. A las 48 horas, los pacientes que recibieron AVP requirieron significativamente menos hemoderivados (1,4 [0,5-2,6] *versus* 2,9 [1,1-4,8] L; $p = 0,01$), pero no difirieron en los requerimientos de cristaloides (9,9 [7,9-13,0] *vs* 11,0 [8,9-1,0] L; $p = 0,22$) o vasopresores (400 [0-5900] *vs* 1400 [200-7.600] ug de norepinefrina; $p = 0,22$). Los grupos tuvieron similares tasas de mortalidad (12% *vs* 12%; $p = 0,94$) y de complicaciones totales (55% *vs* 64%; $p = 0,37$), aunque el grupo AVP tuvo menos incidencia de trombosis venosa profunda (11% *vs* 34%; $p = 0,02$).

Conclusiones: En este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y unicéntrico, la administración temprana de bajas dosis de AVP durante la reanimación de pacientes con *shock* hemorrágico disminuyó significativamente el uso de todos los productos sanguíneos y mejoró el balance hídrico a las 48 horas sin aumentar las complicaciones generales.

Comentario: Es un buen estudio con resultados biológicamente plausibles. Parecieran haber beneficios en la reducción del uso de hemoderivados de al menos 1L, equivalente a 3U de glóbulos rojos o 4U se plasma. No es claro si la reducción en la incidencia de TVP hallada es un artefacto estadístico (error alfa) o si se pudiera explicar por un menor uso de hemoderivados, a la disminución/modulación del SIRS posttrauma u otro.

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

Intraoperative Methadone Reduces Pain and Opioid Consumption in Acute Postoperative Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. Machado FC, Vieira JE, Orange FA y cols. *Anesthesia & Analgesia*, 2019; 129(6): 1723-1732.

(Metadona intraoperatoria reduce el dolor y el consumo de opioides en dolor agudo postoperatorio: Una revisión sistemática y metaanálisis).

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

Introducción: Metadona es un opioide potente de vida media larga (13-50 h) que ejerce su acción mediante agonismo de receptores opioides mu, an-

tagonismo de receptores NMDA e inhibición de la recaptura de adrenalina y serotonina. Se ha utilizado en diversas cirugías para disminuir el consumo de opiodes en el postoperatorio.

Objetivo: Determinar si el uso de metadona intraoperatoria disminuye el dolor y el consumo de opiodes postoperatorios por sobre otros opiodes.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis de estudios que evaluaron como desenlace primario el consumo total de opioides y el dolor postoperatorio al usar metadona *versus* otros opiáceos. Como desenlace secundario se definió efectos adversos y satisfacción de los pacientes hasta 72 horas postoperatorias.

Resultados: De un total de 476 artículos identificados, 13 fueron elegibles según criterios. En 486 pacientes (7 ensayos), el dolor postoperatorio fue menor en reposo, en 1,09 puntos (IC 95% 1,47-0,72; $p < 0,00001$) y en movimiento 2,48 puntos (IC 95% 3,04-1,92; $p = 0,00001$), favoreciendo a metadona en las primeras 24 horas postoperatorias. En 374 pacientes (6 ensayos) el dolor fue menor en reposo en 1,47 puntos (IC 95% 3,04-1,02; $p < 0,00001$) y en movimiento 2,03 puntos (IC 95% 3,04-1,02; $p < 0,00001$) favoreciendo a metadona, en las primeras 48 horas postoperatorias. En 320 pacientes (4 ensayos) el dolor fue menor en reposo, en 1,02 puntos (IC 95% 1,65-0,39; $p = 0,001$) y en movimiento en 1,34 puntos (IC 95% 1,82-0,87; $p < 0,00001$) favoreciendo a metadona a las 72 horas postcirugía. Se realizó un análisis secuencial de experimentos que sugiere que los estudios con metadona alcanzaron

el tamaño requerido de pacientes estudiados, sobre el beneficio frente al dolor en reposo a las 24 y 48 horas. El grupo de metadona también mostró menor consumo de equivalentes de morfina postoperatorios a las 24 horas (8,42 mg; IC95% 12,99-3,84 menos; $p < 0,00001$), 48 horas (14,33; IC 95% 26,96-1,91 menos; $p < 0,00001$) y 72 horas (3,59; IC 95% 6,18-1,0 menos; $p = 0,007$).

Comentarios: Esta es la primera revisión sistemática con un metaanálisis de alta calidad técnica, que busca sintetizar la evidencia en torno al uso de metadona en el intraoperatorio, como analgésico postoperatorio.

Este metaanálisis reuniría evidencia suficiente para utilizar metadona de forma segura y costo efectiva. Sin embargo, como limitaciones destacan: la calidad de los estudios incluidos es de calidad moderada, baja o muy baja; no se utilizó la misma forma de medir el consumo de opiodes en el posoperatorio (por diferencia de protocolos en los distintos centros) y no se buscó complicaciones cardiovasculares relacionadas con el alargamiento del QT (que se pueden producir con metadona). Además, no se estudió dirigidamente su uso en población anciana y obesos.

De esta manera se puede afirmar que probablemente metadona disminuye el dolor y el consumo de opiodes postoperatorios dado sus múltiples mecanismos de acción y su larga vida media, pero aún son necesarios más ensayos clínicos aleatorios que estudien estos desenlaces en cada cirugía y poblaciones específicas, para demostrar su beneficio y seguridad en el perioperatorio. Una droga antigua, con nuevas indicaciones..., pero con aún misterios por resolver.