

Pickering G, Pereira B, Morel V, y cols. Ketamine and magnesium for refractory neuropathic pain: A randomized, double-blind, crossover trial. *Anesthesiology*. 2020; 133(1): 154-64. (Ketamina y magnesio para el dolor neuropático refractario: un ensayo aleatorizado, doble ciego y entrecruzado).

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

Introducción: La ketamina es un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), que se ha utilizado en las últimas décadas como analgésico en condiciones de dolor crónico refractario, así como antidepressivo en pacientes refractarios a tratamiento. El uso de infusiones de ketamina en dosis bajas para el tratamiento de el dolor crónico se ha masificado a pesar de la escasez y regular calidad de datos que respaldan su uso. El sulfato de magnesio (MgSO₄) también es un bloqueador del receptor NMDA, el cual puede tener propiedades analgésicas en algunas condiciones de dolor neuropático, aunque con evidencia muy débil. Hay quienes señalan que el magnesio combinado con ketamina, tendría un efecto aditivo para el dolor, pero con escasa evidencia para apoyar su utilidad.

Objetivo: Determinar si en pacientes con dolor neuropático la ketamina puede proporcionar alivio del dolor y mejorar el aspecto cognitivo emocional en comparación con placebo. Además, investigar si en combinación con magnesio puede tener un efecto analgésico aditivo.

Métodos: Estudio aleatorizado, doble ciego, entrecruzado, controlado con placebo, unicéntrico, realizado en 20 pacientes con dolor neuropático. Cada paciente, virgen a ketamina, recibió una infusión cada 35 días orden aleatorio: 1) ketamina 0,5 mg/kg + placebo; 2) ketamina 0,5 mg/kg + MgSO₄ 3 g; o 3) placebo + placebo. El desenlace primario fue el área bajo la curva (AUC) de intensidad de dolor diaria durante un período de 35 días después de la infusión. Los desenlaces secundarios incluyeron dolor a los 7, 15, 21 y 28 días y cuestionarios relacionados con aspectos emocionales, calidad de sueño y de vida.

Resultados: La intensidad diaria del dolor no fue diferente entre los tres grupos durante 35 días: AUC = 185 ± 100, 196 ± 92 y 187 ± 90 días para cada grupo, P = 0,296). No hubo diferencia en el dolor diario promedio a los 15, 21 o 28 días entre la ketamina y el placebo, aunque sí una pequeña diferencia entre ketamina y placebo a los 7 días (AUC: 35 ± 25 frente a 41 ± 21, P = 0,042). No hubo diferencias significativas en aspectos emocionales, sueño o de calidad de vida.

El magnesio no agregó un beneficio analgésico.

Conclusión: La ketamina no proporcionó alivio del dolor ni beneficio cognitivo-emocional a las cinco semanas *versus* placebo. La combinación con MgSO₄ no proporcionó un efecto analgésico adicional.

Comentario: En mi opinión es un muy buen trabajo, con una excelente metodología que se cumplió de manera limpia y ordenada, lo que ayudó a que fuera publicado en *Anesthesiology*, a pesar de tener un resultado negativo. Los autores publicaron su protocolo previo al inicio y, si bien usaron pocos pacientes, estos fueron sus propios controles, lo que permitió obtener suficiente poder estadístico para realizar el estudio utilizando solo 20 pacientes con dolor neuropático.

La metodología es clara y los resultados son presentados limpiamente, lo que permitiría replicarla en centros donde quizás no se cuenta con un número tan importante de pacientes. El trabajo tiene limitaciones, como sus propios autores señalan. La principal es que la dosis de ketamina usada pudiera ser muy baja. Actualmente, no hay una dosis establecida para el tratamiento de estos pacientes.

Es un buen trabajo que nos ayudará a decir con mayor seguridad que las infusiones de ketamina no son la panacea para pacientes con dolor neuropático intratable, y que si bien, su uso puede estar justificado en algunos casos, no es para todos. Mas aún, no debiesen ser usadas para lucrar (infusiones de ketamina en clínicas privadas de dolor a un alto costo) bajo ninguna circunstancia.

Chini M, Gretenkord S, Kostka J, Pöplau J, Cornelissen L, Berde C, Hanganu-Opatz I, Bitzenhofer S. Neural Correlates of Anesthesia in Newborn Mice and Humans. *Front Neural Circuits* 2019; 13:38. doi: 10.3389/fncir.2019.00038. (Correlatos neuronales de la anestesia en ratones y humanos neonatos).

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

Introducción: Existen algoritmos que permiten predecir la profundidad anestésica en adultos y niños, utilizando derivados del electroencefalograma (EEG) o mediante la observación de los cambios de la actividad cortical (frecuencia de ondas) a nivel frontal. En estas poblaciones, los anestésicos ralentizan el EEG, el poder de ondas de alta frecuencia se reduce y la potencia de ondas lentas aumenta. En el recién nacido

(RN) los anestésicos producen una actividad eléctrica cerebral discontinua, con predominio de ondas lentas y ausencia de oscilaciones theta y alfa, durante los periodos activos. A la fecha, falta un enfoque algorítmico integral que identifique los parámetros del EEG que se correlacionan con la profundidad anestésica durante el desarrollo postnatal temprano.

Objetivo: Desarrollar un modelo de profundidad anestésica, utilizando las características electrofisiológicas comunes, relacionadas con concentraciones de anestésicos inhalados, durante el desarrollo temprano de ratones y humanos.

Métodos: Estudio de ciencia básica traslacional en ratones C57Bl/6J neonatos (días 8-10 de nacimiento) y ratones jóvenes (días 24-39 de nacimiento). Se exploró prospectivamente la dinámica temporal de la actividad cerebral con diferentes dosis anestésicas (uretano e isoflurano), mediante registros electrofisiológicos intracraneales de la corteza cerebral. Se identificaron potenciales de campo locales característicos del estado anestésico en estos registros y se desarrolló un algoritmo (machine-learning) que distinguiera estados cerebrales no-anestesiados, de estados anestesiados, que predijera una determinada concentración anestésica, como un sustituto de la profundidad anestésica.

Adicionalmente, se estudió en forma retrospectiva la dinámica dosis-dependiente de la actividad cerebral de 35 recién nacidos (RN) y lactantes de 0-6 meses, a partir de registros de EEG de anestésias con halogenados, administradas para cirugías de rutina. De manera similar al grupo animal, en estos registros se identificaron las características dominantes del estado anestesiado y se desarrolló un algoritmo (machine-learning) para predecir la concentración de fin de espiración (end-tidal) del anestésico.

Resultados: En ratones RN, la anestesia con uretano o isoflurano afecta la ocurrencia, pero no la estructura espectral ni temporal de los eventos oscilatorios. La actividad cerebral se atenúa globalmente, aumentando la discontinuidad de la actividad eléctrica. Sin embargo, durante los periodos activos, no se afecta el poder espectral de las oscilaciones. Se encontró, además, que las características electrofisiológicas de las redes neuronales inmaduras, permiten predecir la concentración anestésica en ratones neonatos de forma adecuada.

De forma similar a los animales, en neonatos humanos y lactantes pequeños anestesiados, se encontró que los efectos de la anestesia (disminución de amplitud y supresión de periodos activos), varían según la edad del cerebro. Así, en los menores de 2 meses, ocurre una supresión inespecífica de la activi-

dad neuronal; y en los mayores de 2 meses, se inducen cambios frecuencia específicos, similares a niños más grandes, pero con una menor actividad global. Se logró, además, generar un modelo adecuado para predecir la concentración espirada de sevoflurano, en neonatos y lactantes humanos.

Conclusiones: Se demostró que características similares en los EEG de ratones y humanos neonatos, se pueden utilizar para predecir la concentración de anestésicos. En ratones y humanos recién nacidos, la anestesia suprimiría ampliamente la actividad cerebral de una forma frecuencia inespecífica, lo que sugiere un efecto específico de la anestesia sobre la actividad cerebral inmadura. Se desarrolló un algoritmo capaz de identificar las características electrofisiológicas correlacionándolas con una concentración anestésica, como un sustituto de la profundidad anestésica.

Discusión: Me parece interesante la corroboración de que los cambios inducidos por la anestesia inhalatoria, en el EEG en RN y lactantes, posee características propias, representativas del efecto anestésico en cerebros inmaduros, que es distinto del EEG de niños mayores y adultos. Además, los cambios anestésicos propios del cerebro en desarrollo, permitieron generar un algoritmo que asoció efectos electroencefalográficos específicos, con determinadas dosis anestésicas, como un sustituto de profundidad anestésica. Avances en esta área del conocimiento nos ayudarán, en el futuro, a guiar la administración de niveles adecuados de anestesia en una población supuestamente más sensible a los efectos anestésicos, mitigando el potencial y no comprobado, daño neurológico por anestesia.

Pedemonte JC, Plummer GS, Chamadia S, et al. Electroencephalogram Burst-suppression during Cardiopulmonary Bypass in Elderly Patients Mediates Postoperative Delirium. Anesthesiology. 2020 Aug;133(2):280-92. (Supresión en ráfagas (burst-suppression) en el electroencefalograma durante *bypass* cardiopulmonar es un mediador del delirio postoperatorio).

Revisor: Juan C. Pedemonte. División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: Estudio retrospectivo observacional en 159 pacientes sometidos a cirugía cardiaca electiva. El objetivo principal fue estudiar la relación entre factores de riesgo y características del electroencefalograma (presencia de burst-suppression) intrao-

peratorio con el delirio postoperatorio. La hipótesis fue que el deterioro cognitivo preoperatorio determina la aparición de burst-suppression durante *bypass* cardiopulmonar. Además, burst-suppression durante *bypass* cardiopulmonar podría mediar el efecto del deterioro cognitivo con el delirio.

Métodos: La cohorte proviene de un estudio clínico, aleatorio y controlado (MINDDS)[1]. No debían presentar demencia previa o cirugía con paro circulatorio total. En el preoperatorio se aplicaron tests de estado cognitivo y confusión: MOCAa, CAM, PROMIS, entre otros. En el intraoperatorio se registró el electroencefalograma, características del *bypass* cardiopulmonar (temperatura y duración) y concentración de anestésico inhalatorio (% MAC isoflurano). En el postoperatorio se pesquió delirio mediante el test CAM (dos veces al día por los 3 primeros días) y el análisis de la ficha clínica de forma estructurada.

Resultados: La incidencia de delirio post *bypass* cardiopulmonar en pacientes con burst-suppression fue de 25%, *versus* 6% sin burst-suppression. Se mantuvieron como predictores en el modelo multivariable de burst-suppression post *bypass* cardiopulmonar: la función física preoperatoria (OR: 0,96 [0,91 a 0,99]; $P = 0,044$), la temperatura más baja durante *bypass* cardiopulmonar (OR: 0,73 [0,58 a 0,88]; $P = 0,003$) y el poder espectral alfa (OR: 0,61 [0,47 a 0,76]; $P < 0,001$). A su vez, se mantuvieron como predictores en el modelo multivariable de delirio postoperatorio: burst-suppression post *bypass* cardiopulmonar (OR: 4,1 [1,5 a 13,7]; $P = 0,012$) y la edad (OR, 1,07 [0,99 a 1,15]; $P = 0,090$). El delirio se asoció a una disminución del poder espectral del electroencefalograma entre 6.8 a 24.4 Hertz.

Discusión: Los autores concluyen que burst-suppression durante *bypass* cardiopulmonar media los efectos de la función física, la temperatura más baja durante el *bypass* cardiopulmonar y el poder espectral alfa en la aparición de delirio postoperatorio. La edad exhibió un efecto directo sobre el delirio y puede tener un efecto indirecto sobre burst-suppression durante *bypass* cardiopulmonar mediada por la función física preoperatoria y el poder espectral alfa. Dentro de las limitaciones descritas destacan la falta de una medida objetiva de función física preoperatoria, el posible escaso poder para estudiar asociaciones con delirio y el rol que pudiese tener la dexmedetomidina sobre el delirio postoperatorio en los casos que se recibió la droga.

Comentario: Burst-suppression durante *bypass* cardiopulmonar podría ser considerado un potencial marcador de una respuesta cerebral alterada a los anestésicos y cirugía. Además, la función física

preoperatoria podría ser un factor de riesgo modificable para delirio postoperatorio en esta población.

Referencias

1. Shelton KT, Qu J, Bilotta F, et al. Minimizing ICU Neurological Dysfunction with Dexmedetomidine-induced Sleep (MINDDS): protocol for a randomised, double-blind, parallel-arm, placebo-controlled trial. *BMJ Open*. 2018;8(4):e020316. Published 2018 Apr 20. doi:10.1136/bmjopen-2017-020316

Zhang H, Yang L, Zhu X, et al. Association between intraoperative intravenous lidocaine infusion and survival in patients undergoing pancreatic resection for pancreatic cancer: a retrospective study. *British Journal of Anaesthesia*. 2020 Aug; 125(2): 141-8. (Asociación entre la infusión intravenosa de lidocaína intraoperatoria y supervivencia en pacientes sometidos a pancreatometomía por cáncer de páncreas: un estudio retrospectivo).

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

Se ha demostrado que la lidocaína intravenosa reduce el consumo de opioides y se asocia con efectos favorables después de la cirugía.

Objetivo: Explorar si la lidocaína intraoperatoria mejora la supervivencia a largo plazo y reduce el uso intraoperatorio de opioides y la duración de la estada hospitalaria después de la cirugía de cáncer de páncreas.

Métodos: Estudio retrospectivo que incluyó 2.239 pacientes sometidos a pancreatometomía por cáncer desde enero de 2014 hasta diciembre de 2017. Los pacientes se dividieron en grupo sin lidocaína y grupo con lidocaína (inyección en bolo de 1,5 mg·kg⁻¹ en la inducción de anestesia seguida de una infusión continua de 2 mg·kg⁻¹·h⁻¹ intraoperatoria). Se utilizó el método de emparejamiento por puntuación de propensión para minimizar el sesgo al comparar los dos grupos retrospectivamente. Se comparó la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global entre los dos grupos.

Resultados: Después del emparejamiento por puntuación de propensión, las características de los pacientes no fueron significativamente diferentes entre los grupos. El consumo intraoperatorio de sufentanilo y el uso de analgesia de rescate posoperatoria en el grupo de lidocaína fueron significativamente

más bajos que los del grupo sin lidocaína. La estancia hospitalaria fue similar entre los grupos. No hubo diferencia en la supervivencia libre de enfermedad entre los grupos (índice de riesgo [HR] = 0,913; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,821-1,612; P = 0,316). Las tasas de supervivencia general a 1 y 3 años fueron significativamente más altas en el grupo de lidocaína que en el grupo de no lidocaína: 68,0% vs 62,6%, P < 0,001; 34,1% vs 27,2%, P = 0,011. El análisis multivariable indicó que la lidocaína intraoperatoria se asoció con una supervivencia global más prolongada (HR = 0,616; IC del 95%, 0,290-0,783; P = 0,013).

Conclusión: La infusión intravenosa de lidocaína intraoperatoria se asoció con una mejor supervivencia general en los pacientes sometidos a pancreatometomía por cáncer.

Comentario: En mi opinión este es un trabajo retrospectivo con objetivo claro y relevante. La pregunta está bien formulada y la metodología planteada es adecuada para responderla. Los resultados primarios y secundarios están bien definidos y se expresan claramente. Las conclusiones se desprenden adecuadamente de los resultados y las preguntas formuladas. El uso de peridural intra y postoperatoriamente en ambos grupos es un factor para considerar en la discusión de resultados ya que influye en el dolor intra y postoperatorio, en el consumo de opioides y en el potencial rol del anestésico local sistémico secundario a la absorción peridural. Mirando la curva de sobrevida no parece haber un efecto clínicamente significativo favorable de la lidocaína. Es poco probable en base a estos resultados sugerir que la lidocaína intravenosa mejore sustancialmente los resultados después de la cirugía pancreática oncológica.

Subcutaneous Nitroglycerin for Radial Arterial Catheterization in Pediatric Patients. Young-Eun Jang, Sang-Hwan Ji, Eun-Hee Kim y cols. Anesthesiology 2020; 133(1): 53-63. doi: 10.1097/ALN.0000000000003308. (Nitroglicerina subcutánea para la cateterización de la arteria radial en pacientes pediátricos).

Revisores: Natalia Molina E, Marcos Rattalino F, Eduardo Vega P. División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: La instalación de una línea arterial en población pediátrica es usualmente difícil y consume más tiempo que en los pacientes adultos[1],[2].

La tasa de éxito de instalación al primer intento con técnica de palpación de pulso y uso de ultrasonido en niños oscila entre 18%-56% y 48%-83%, respectivamente[3]-[5].

La hipótesis del estudio fue que la administración subcutánea de nitroglicerina (NTG) (5 µg/kg, volumen total de 0,5 ml) mejoraría la tasa de éxito de la punción al primer intento en pacientes menores de dos años en comparación con solución fisiológica.

Este fue un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego realizado en 113 pacientes. Todas las punciones fueron realizadas por tres anestesiólogos experimentados en punciones arteriales pediátricas mediante el uso de ecografía. Los pacientes fueron aleatorizados al grupo NTG (n = 57) o grupo control (n = 56). Se midió el diámetro interno de la arteria radial antes y posterior a la infiltración subcutánea y posterior a la instalación de la línea arterial. El desenlace primario fue la tasa de éxito de canulación arterial al primer intento bajo ecografía. Los desenlaces secundarios fueron el diámetro arterial y la tasa de complicaciones. Se realizó un análisis con intención de tratar.

Resultados: El grupo NTG tuvo una tasa de éxito de punción al primer intento de 91,2% comparada con 66,1% en el grupo control (P = 0,002), *odds ratio*, 5,3; IC 95%, 1,83 a 15,6. Además, en el grupo NTG el diámetro interno de la arteria radial fue mayor (25 19,5% vs 1,9 13,1% IC 95% de diferencia de medias, 16,9%-29,3%, P < 0,001) y hubo un menor número de complicaciones.

Comentario: Este estudio es de muy buena calidad metodológica y de gran relevancia clínica tomando en consideración la dificultad técnica que impone este procedimiento y que en hasta un 37% de los pacientes menores de dos años el diámetro de la arteria radial puede ser menor a 1 mm. Si a esto le sumamos que el diámetro externo del teflón #24G es de 0,7 mm, podríamos estar ocupando más del 70% del lumen arterial o que luego de un vasoespasmo resulte imposible su canulación[6]. Los autores sugieren que en caso de utilizar NTG subcutánea, su inyección debe ser ecoguiada y debemos evitar la introducción de aire en el tejido subcutáneo.

Referencias

1. Nakayama Y, Nakajima Y, Sessler DI y cols. *Anesth Analg* 2014; 118:1019-26.
2. Ganesh A, Kaye R, Cahill AM y cols. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10:45-8.
3. Cuper NJ, de Graaff JC, Hartman BJ y cols. *Br J Anaesth* 2012; 109:420-6.
4. Song IK, Choi JY, Lee JH y cols. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33:522-7.

5. Schwemmer U, Arzet HA, Trautner H y cols. Eur J Anaesthesiol 2006; 23:476-80.
6. Latham GJ, Bosenberg AT, Low DK. Anesthesiology 2014;120: 1254.

Pharmacokinetics of an intravenous bolus dose of clonidine in children undergoing surgery. B Nielsen, BJ Anderson, L Falcon, et al. Pediatric Anesthesia 2020; 30: 607-613. (Farmacocinética de una dosis intravenosa en bolo de clonidina en niños sometidos a cirugía).

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

La clonidina puede ser usada en pacientes pediátricos para tratamiento del dolor agudo, sedación, prevención de agitación postoperatoria, etc. Hay pocos datos disponibles acerca de la farmacocinética (PK) de la clonidina administrada por vía endovenosa en niños. Hay dudas si se deben disminuir las dosis ev de pacientes menores de 2 años.

Objetivo: Estimar parámetros PK de clonidina en niños sanos sometidos a cirugía general. Investigar si existen diferencias relacionadas a la edad de estos parámetros. También se evaluaron posibles diferencias farmacodinámicas (PD) entre los niños de 1-2 *versus* 2-5 años.

Métodos: Subgrupo de pacientes enrolados en el PREVENT AGITATION trial[1] (ASA I, 1-5 años) a los cuales posterior a la administración de un bolo ev de 3 µg/kg de clonidina se les tomó muestras sanguíneas para análisis PK (a los 5, 10, 15, 30, 60 y cada una hora hasta el alta de la Unidad de Cuidados Postanestésicos (PACU)). Además, se hizo análisis combinado con datos PK de un estudio anterior[2] de pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Se hizo análisis de los tiempos entre la administración de la clonidina y el

momento del despertar y del alta de PACU.

Resultados: Se analizaron las muestras sanguíneas de 18 niños ASA I, 17 masculinos, 1-5 años, 8,7-24 kg de peso. Los parámetros PK poblacionales estimados por un modelo de 2 compartimentos son similares a los datos previos y el análisis combinado resultaron en un *clearance* de 14,4 L/h/70 kg y un volumen de distribución de 192,6 L/70 kg. No se encontraron diferencias PK relacionadas a la edad. No hubo diferencias en tiempos de despertar y los niños < 2 años tuvieron una estadía más corta en PACU ($p = 0,02$).

Conclusiones: No hay diferencias en los parámetros PK relacionados a la edad, por lo que no es necesario reducir las dosis de clonidina en niños menores de 2 años. Esta conclusión es apoyada por observaciones PD.

Comentario: Este estudio es parte de un trabajo mayor multicéntrico en el cual se comprobó la utilidad de una dosis de clonidina ev como prevención de la agitación postoperatoria por sevoflurano. La metodología de este trabajo es correcta. Si bien el "n" es pequeño, se realizó un análisis PK combinado agregando muestras sanguíneas de un trabajo anterior. Los resultados confirman lo ya conocido, pero el valor agregado es concluir que los menores de 2 años no tienen diferencias PK/PD comparados con los niños mayores, por lo cual no es necesario disminuir las dosis de clonidina ev en este grupo.

Referencias

1. Ydemann M, et al. Intraoperative clonidine for prevention of postoperative agitation in children anaesthetised with sevoflurane (PREVENT AGITATION): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Lancet Child Adolesc Health. 2018; 2(1): 15-24.
2. Potts et al. Clonidine disposition in children; a population analysis. Paediatr Anaesth. 2007; 17(10): 924-933.