

DOI: 10.25237/revchilanestv50-04-17

**Bae J., Kwon M, Lee, Y y cols. An allometric pharmacokinetic model and minimum effective analgesic concentration of fentanyl in patients undergoing major abdominal surgery.** (Un modelo farmacocinético alométrico y la mínima concentración analgésica efectiva de fentanyl en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor). *Brit J Anaesth* 125, 976-985 (2020).

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

**Introducción:** Los parámetros farmacocinéticos (PK) de fentanyl provienen de estudios antiguos realizados en pocos pacientes. El uso de alometría podría caracterizar de mejor manera la farmacocinética del fentanyl.

**Objetivo:** Caracterizar la PK poblacional del fentanyl en adultos y determinar la mínima concentración efectiva (MEC) y la mínima concentración analgésica efectiva (MEAC) de fentanyl IV en pacientes después de una cirugía abdominal mayor abierta.

**Métodos:** En el estudio PK, los sujetos recibieron un bolo IV de 100 ug de fentanyl durante la cirugía y se tomaron 14 muestras de sangre arterial a intervalos preestablecidos. Además, se incorporaron datos de estudios de fentanyl previamente publicados para construir un modelo PK. En el estudio farmacodinámico (PD), se pidió a los sujetos que calificaran su dolor cada 10 minutos utilizando una EVA en su estadía en recuperación posoperatoria, con lo que se determinó el MEC Y MEAC.

**Resultados:** En el estudio PK poblacional (n = 95), la concentración plasmática de fentanyl en el tiempo se describió bien mediante el modelo mamilar de tres compartimentos usando una expresión alométrica. En el estudio PD, el MEC y MEAC fueron 0,72 (0,58-1,05) ng/ml y 0,99 (0,76-1,28) ng/ml, respectivamente.

**Conclusiones:** La PK de fentanyl fue bien caracterizada con un modelo mamilar tricompartmental escalado alométricamente al peso. Los resultados proporcionan una base científica para el uso de fentanyl para el manejo del dolor posoperatorio agudo en pacientes posquirúrgicos. Pareciera ser que el MEAC de fentanyl (0,99 ng/ml) podría ser el límite de referencia superior para el control de dolor posoperatorio en general.

**Comentario:** Es un estudio bien hecho, creíble, con estándar habitual de trabajos PK. Tiene falencias propias de los estudios con pacientes en vez de con voluntarios. Llama positivamente la atención el espíritu colaborativo con otros grupos, que no es inhabitual en este tipo de investigaciones. Incorporan un interesante concepto: MEAC, que es mejor que el de equipotencia ya que se refiere a concentraciones plasmáticas y no a dosis. Fentanyl se podría usar como analgesia posoperatoria inmediata con estos datos.

**The Choice of anaesthesia for glioblastoma surgery does not impact the time to recurrence. Stefan J. Grau, Mario Löhr et al. Scientific Reports. 2020; 10:5556.** (La elección del

tipo de anestesia para la cirugía de resección de glioblastoma no influye en el tiempo de recurrencia).

**Revisores: Javiera Benavides T. y Loreto Mosqueira P. División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.**

**Introducción:** Los glioblastomas multiformes (GBM) son tumores cerebrales malignos de rápida progresión y alta mortalidad. Los factores que se asocian a mayor sobrevida y progresión libre de enfermedad son: resección completa, factor de Karnosky (KPS) y estadio de metilación de la metil-guanin-transferasa (MGMT). A su vez, el perioperatorio se caracteriza por ser un período de labilidad y vulnerabilidad celular, incluyendo las tumorales. Dado que gran parte de los anestésicos tienen el potencial de atravesar la barrera hematoencefálica y que *in vitro* han demostrado tener un efecto en la apoptosis tumoral y la respuesta inmune es que ha habido gran interés en el último tiempo en determinar el impacto de los anestésicos en las recurrencias tumorales.

**Hipótesis:** Dado que propofol ha mostrado tener efectos anticancerígenos, la hipótesis es que la técnica anestésica con propofol sería superior (en sobrevida libre de enfermedad) al uso de una anestesia balanceada con halogenados.

**Método:** Estudio retrospectivo de cohorte que incluyó pacientes programados para resección de GBM primario supratentorial, durante 8 años en 2 centros alemanes. Se definieron los criterios de inclusión, exclusión y compararon pacientes que recibieron halogenados *versus* TIVA, pareando factores pronósticos ya establecidos como: edad, MGMT y la extensión de la resección.

Para el análisis estadístico se utilizó el test de Lavene, t Student y chi-cuadrado según correspondiera. Para evaluación de sobrevida se utilizaron las curvas de Kaplan Meier y la influencia de parámetros el *long rank* test. Se consideró  $p < 0,05$  como significativa.

**Resultados:** Se incluyeron 158 pacientes (79 anestesiados con halogenados y 79 con TIVA). No se encontraron diferencias demográficas ni en factores de riesgo. La mediana de sobrevida total fue de 17,1 meses, no encontrando diferencias entre los grupos halogenados y TIVA (16,9 vs 17,4 meses). El análisis de regresión multivariada mostró como únicos factores pronósticos de sobrevida libre de enfermedad: MGMT, la resección total macroscópica y la edad < 70 años, tal como lo avala la literatura previa.

**Discusión:** El GMB es un diagnóstico de muy mal pronóstico cuyo tratamiento estándar es la resección total asociado a quimio y radioterapia. Varios estudios previos demuestran que el tipo de anestesia pudiese influir en la biología y comportamiento de una célula tumoral lábil, en la formación de metástasis y, por último, en el desenlace del paciente. En este estudio no se encontraron diferencias comparando TIVA *versus* halogenados.

**Comentario:** Se trata de un trabajo que de tener resultados positivos sería de alto impacto clínico en una enfermedad de muy mal pronóstico. Cuenta con una buena calidad metodológica.

gica y representatividad de la muestra, con distribución similar en ambos grupos de factores pronósticos conocidos. Por otra parte, al ser un estudio retrospectivo, no permite la estandarización de ciertas variables como, por ejemplo, en el grupo halogenados se incluyeron distintos tipos de gas, lo mismo que con los opioides. Asimismo, pareciera ser un tamaño muestral pequeño y no se especifica cómo se calculó. Si bien, estudios *in vitro* previos hacían prever promisorios resultados, los resultados negativos de este trabajo nos hacen reflexionar nuevamente si es posible esperar un efecto pronóstico significativo del uso de anestésicos por cortos periodos *versus* tratamientos prolongados como la radio o quimioterapia.

## Referencias

1. Cassinello F. et al. Cancer Surgery: how may anesthesia influence outcomes? *J Clin Anesth.* 27(3), 262-272 (2015).
2. Schneemilch C. et al. Effect of 2 anesthetic techniques on the postoperative proinflammatory and anti-inflammatory cytokine response and cellular immune function to minor surgery. *J Clin Anesth.* 17(7), 517-527 (2005).
3. Cata J.P. Can the perioperative anesthesia care of patients with cancer affect their long-term oncological outcomes? *Anesth-Analg* 124(5), 1383-1384 (2017).

**Senthilkumar Sadhasivam, Blessed W. Aruldas, Senthil Packiasabapathy y cols. A Novel Perioperative Multidose Methadone-Based Multimodal Analgesic Strategy in Children Achieved Safe and Low Analgesic Blood Methadone Levels Enabling Opioid-Sparing Sustained Analgesia With Minimal Adverse Effects. *Anesth Analg.* 2021 doi: 10.1213/ANE.0000000000005366.** (Una nueva estrategia de analgesia multimodal basada en multidosis de metadona, logró niveles bajos y seguros de metadona en sangre, entregando una analgesia sostenida, ahorradora de opioides, con mínimos efectos adversos).

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

**Introducción:** La administración de una sola gran dosis de metadona intraoperatoria (0,1-0,3 mg/kg) para producir analgesia posoperatoria, es cada vez más frecuente y no exenta de controversia en el escenario pediátrico; debido a la inconsistencia observada al reducir el consumo posoperatorio de opioides o la incidencia de efectos adversos. A la fecha, no existe una estrategia de dosificación óptima de metadona en niños.

**Objetivo:** Caracterizar la farmacocinética, la eficacia y la seguridad de una estrategia de analgesia multimodal de pequeñas múltiples dosis de metadona en niños y adolescentes.

**Métodos:** Se incluyó niños y adolescentes sometidos a cirugía de escoliosis idiopática (fusión espinal posterior (FEP)) o *pectus excavatum* (PE). Recibieron metadona intraoperatoria (0,1 mg/kg, IV, máximo 5 mg) y posoperatoria (0,1 mg/kg/dosis, VO, máximo 5 mg) *c/12 h* por 3-5 dosis, en un protocolo analgésico multimodal. Se tomaron muestras repetidas de sangre hasta 72 h posquirúrgicas para determinar las concentraciones máximas (C<sub>máx</sub>) y mínimas (C<sub>mín</sub>) de R-metadona, S-metadona, metadona total, metabolitos de los enantiómeros y glicoproteína ácida

alfa-1 (AAG). Se realizaron múltiples correlaciones entre las concentraciones obtenidas y los siguientes resultados farmacodinámicos clínicos: dolor (EVA), náuseas y vómitos posoperatorios (NVPO), depresión respiratoria y prolongación del intervalo QT.

**Resultados:** 38 pacientes ([10,8-17,9 años], [25 FEP y 13 PE]). La C<sub>máx</sub> y C<sub>mín</sub> de metadona fue 24,7 (19,2-40,8) ng/mL y 4,09 (2,74-6,4) ng/mL, respectivamente. La concentración de AAG se duplicó a las 48 h posquirúrgicas desde 87,4 (70,6-115,8) µg/mL a 193,9 (86,3-279,5) µg/);  $P < 0,001$ , que se correlacionó significativamente con un aumento de la metabolización de metadona. El EVA promedio en los primeros 5 días posoperatorios fue: 3,5 (2,3-5,1), 3,4 (2,9-4,6), 3,7 (2,0-5,2), 3,8 (2,7-5,0), y 3,7 (3,3-4,4), respectivamente. El consumo posoperatorio de opioides fue 0,66 (0,59-0,75) mg/kg de equivalentes de morfina/día. No hubo casos de depresión respiratoria o prolongación del QT clínicamente significativos. Las NVPO se produjeron en 12 pacientes y se correlacionaron con las dosis equivalentes de morfina.

**Conclusiones:** Las múltiples pequeñas dosis perioperatorias de metadona resultaron en niveles  $< 100$  ng/ml de metadona en sangre, bajo el umbral previamente asociado con depresión respiratoria. Esta estrategia resultó en niveles bajos de metadona en sangre, con buena analgesia sin producir depresión respiratoria ni prolongación del QT.

**Comentarios:** Estudio sencillo, con análisis farmacocinético y dinámico simple, pero que permite mostrar que dosis repetidas de metadona, en el esquema planteado y en pacientes metabólicamente sanos, no produce acumulación del fármaco en el tiempo, asegurando niveles en el rango terapéutico de metadona con bajo riesgo de producir efectos adversos. Es destacable el análisis de la elevación progresiva en los niveles de AAG, proteína que aumenta con el estrés quirúrgico, a la cual se une la metadona, y que podría interferir con la eficacia del tratamiento analgésico. Se debe ser cauto respecto de la eficacia analgésica de la metadona mostrada y la extrapolación del esquema a otros escenarios distintos del planteado en el estudio. Por un lado, la propuesta de analgesia multimodal de los autores incluye una gran cantidad de otros fármacos coadyuvantes que aportan mucho a la terapia y por otro se debe considerar el tipo de cirugía en la cual dicho esquema fue empleado y que corresponde a cirugías muy dolorosas y, por lo tanto, se deben explorar los beneficios en otros escenarios quirúrgicos.

**Meijer, F. y cols. Reduced postoperative pain using Nociception Level-guided fentanyl dosing during sevoflurane anaesthesia: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth.* 2020; 125(6): 1070-8.** (Reducción en el dolor posoperatorio usando fentanyl guiado por nivel de nocicepción durante anestesia con sevoflurano. Un estudio aleatorio controlado).

**Revisor: Daniela Muñoz B. División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.**

**Introducción:** Gran parte de los pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico presentan dolor moderado a intenso en el período posoperatorio. El índice de nivel de nocicepción (NOL) es un índice multiparamétrico basado en inteligencia artificial y diseñado para monitorizar la nocicepción durante el

período intraoperatorio. La dosificación de opioides guiada por NOL ha mostrado resultados promisorios en optimizar el manejo analgésico, con efectos tanto en el período intraoperatorio como en el posoperatorio.

**Objetivo:** Determinar si la dosificación de opioides guiada por NOL durante la anestesia general produce una disminución en el dolor posoperatorio en comparación con el manejo estándar.

**Métodos:** Estudio controlado, aleatorizado, de dos centros. Se reclutaron 50 pacientes adultos sometidos a cirugía abdominal laparoscópica electiva bajo anestesia general con fentanyl/sevoflurano, con criterios de inclusión y exclusión definidos. Fueron asignados aleatoriamente en dos grupos: dosificación de fentanyl guiada por NOL (Grupo NOL) o a manejo estándar en la que la dosificación de fentanyl se basaba en los cambios hemodinámicos (Grupo control). El desenlace principal fue el dolor posoperatorio durante los primeros 90 minutos en la sala de recuperación. Además, para evaluar la respuesta al estrés se realizaron análisis seriados de los niveles de cortisol y de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en sangre.

**Resultados:** La mediana de las puntuaciones de dolor posoperatorio fue de 3,2 (IQR 1,3-4,3) y 4,8 (3,0-5,3) en los grupos NOL y control respectivamente ( $P = 0,006$ ). El consumo de morfina en el posoperatorio fue de 0,06 (0,07) mg kg<sup>-1</sup> (NOL) y 0,09 (0,09) mg kg<sup>-1</sup> (control;  $P = 0,204$ ). Durante la cirugía, la dosis de fentanyl no fue diferente entre los grupos (NOL: 6,4 [4,2] µg kg<sup>-1</sup> vs/ control: 6,0 [2,2] µg kg<sup>-1</sup>,  $P = 0,749$ ). Finalmente, el aumento de ACTH y cortisol respecto al basal fue 1,5-2 veces mayor en el grupo control vs/NOL ( $P < 0,01$ ).

**Conclusiones:** A pesar de la ausencia de diferencias en el consumo de fentanyl y morfina durante y después de la cirugía, se observó una mejora de 1,6 puntos en las puntuaciones de dolor posoperatorio en el grupo guiado por NOL.

**Comentarios:** Este estudio muestra las potenciales ventajas de guiar la dosificación intraoperatoria del fentanyl basándose en el índice NOL. Esto se asoció con mejores puntuaciones de dolor en el grupo guiado por NOL, para un consumo similar de opioides en la recuperación. Sin embargo, posee ciertas limitaciones que podrían haber influenciado los resultados: salvo paracetamol y opioides, no queda claro si se podía administrar dexametasona, AINEs o cualquier otro componente de analgesia multimodal durante la cirugía; tampoco si se podía realizar infiltración con anestésicos locales en el sitio de los portales laparoscópicos. Dado que estos elementos no fueron estandarizados, podrían haber mejorado las condiciones basales del posoperatorio inmediato y haber dado lugar a puntuaciones de dolor iniciales más bajas, menos náuseas y una respuesta a estrés modificada. En el mismo sentido, tampoco se menciona si hubo administración de AINEs y corticoides en el posoperatorio.

Otro punto de discusión es la posibilidad de que los valores del índice NOL elevados sean falsos positivos (elevación a pesar de antinocepción adecuada) que podría suceder en ciertas condiciones tales como el uso de drogas vasoactivas o a una falta de aporte de volumen, entre otros factores.

Salvo las limitaciones mencionadas, es un excelente trabajo que busca responder preguntas claves en nuestra práctica clínica. Esperamos que nuevos estudios con población más diversa puedan abordar el efecto del índice NOL tanto a corto como

largo plazo, esperando resultados promisorios que nos ayuden a incorporar esta tecnología como un estándar de cuidado.

**Intra-operative methadone effect on quality of recovery compared with morphine following laparoscopic gastroplasty: a randomized controlled trial.** J. Pontes, F. Braz, N. Modolo et al. *Anaesthesia* 2021; 76(2): 199-208. (Efecto de la metadona intraoperatoria sobre la calidad de recuperación comparada con morfina posterior a una gastroplastía laparoscópica: un ensayo controlado aleatorizado).

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

**Introducción:** La cirugía bariátrica es una terapia efectiva para el tratamiento de la obesidad mórbida. Se caracteriza por un posoperatorio doloroso y que habitualmente es subtratado. La metadona ha mostrado disminuir los puntajes de dolor y reducir el consumo de opioides en recuperación posoperatoria.

**Objetivo:** Evaluar el efecto de la metadona IV intraoperatoria, comparada con la morfina, en la calidad de la recuperación posoperatoria de pacientes sometidos a gastroplastía laparoscópica.

**Métodos:** Estudio prospectivo, doble ciego, aleatorio. Aprobado por comité de ética y con consentimiento de los pacientes. Se incluyeron pacientes con IMC > 35, > 18 años sometidos a gastroplastía laparoscópica. La anestesia fue realizada con TIVA de propofol, remifentanil, rocuronio y todos los pacientes recibieron analgesia con parecoxib, metamizol y levobupivacaína en los portales laparoscópicos. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir metadona o morfina 0,1 mg/kg IV, 20 minutos antes del fin de la cirugía. La calidad de la recuperación posoperatoria fue evaluada usando el cuestionario "Quality of Recovery-40" (QoR40) que es realizado 24 h después de la cirugía. Varía entre 40 y 200 (siendo mejor recuperación mientras más alto sea el puntaje). Otros desenlaces fueron evaluados hasta el día siguiente de la cirugía.

**Resultados:** Se estudiaron 137 pacientes. La mediana de QoR40 fue más alto en el grupo metadona (194 (190-197) comparado con el de morfina (181 (174-185,5),  $p < 0,0001$ ). En recuperación el grupo metadona tuvo significativamente menor carga de dolor, incidencia de NVPO, dosis de morfina de rescate y tiempo al alta. En sala, el grupo metadona también tuvo menores requerimientos de morfina de rescate e incidencia de náuseas.

**Conclusiones:** La metadona tiene mejor calidad de recuperación posoperatoria comparada a la morfina en pacientes sometidos a gastroplastía laparoscópica. Además, la metadona reduce el dolor posoperatorio, el consumo de opioides y la incidencia de efectos adversos relacionados a los opioides.

**Comentario:** Es un trabajo de buena calidad metodológica, con hipótesis y objetivos claros y bien descritos. Los resultados son presentados en forma adecuada y ordenada y la conclusión está en concordancia con los resultados obtenidos. Me parece un buen trabajo, correcto, que finalmente sugiere que el uso de una dosis de metadona 1 mg/kg permite obtener una buena recuperación posoperatoria posterior a cirugía bariátrica.