

DOI: 10.25237/revchilanestv5008101240

Patient and Procedural Determinants of Postoperative Pain Trajectories. Vasilopoulos T, Wardhan R, Tighe P y cols. *Anesthesiology* 2021; 134:421-34. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003681. (Determinantes del paciente y del procedimiento en las trayectorias de dolor postoperatorias).

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

Introducción: La resolución del dolor postquirúrgico es altamente variable y los factores que contribuyen a detectar estas diferencias están pobremente descritos. 10%-56% de los pacientes quirúrgicos desarrollará dolor persistente postoperatorio[1]. Identificar grupos de pacientes que comparten trayectorias similares de dolor ayudaría a predecir y optimizar la recuperación de la cirugía.

Objetivo primario: Evaluar los patrones de dolor agudo posoperatorio en una cohorte de pacientes sometidos a múltiples cirugías. Hipótesis: Identificar trayectorias de dolor con patrones heterogéneos.

Métodos: Estudio de cohorte que incluyó 360 pacientes sometidos a múltiples cirugías a los que se les midió el dolor en los días posoperatorios 1 al 7. El dolor fue caracterizado usando la escala de dolor abreviada. El análisis primario incluyó modelamiento de trayectorias basadas en grupos para estimar patrones de dolor postoperatorio. El análisis secundario examinó las asociaciones existentes entre las variables sociodemográficas, clínicas y de comportamiento de los pacientes con las diferentes trayectorias de dolor.

Resultados: Se identificaron cinco trayectorias de dolor postoperatorias distintas. Muchos pacientes (167 de 360, 46%) fueron catalogados en el grupo moderado a alto, seguido por el grupo moderado a bajo (88 de 360, 24%), alto (58 de 360, 17%), bajo (25 de 360, 7%) y decreciente (21 de 360, 6%).

En el análisis multivariable, menor edad (odds ratio (OR), 0,94; 95% CI, 0,91 a 0,99), altos niveles de ansiedad (OR 1,08; 95% CI, 1,01 a 1,14) y mayores comportamientos frente al dolor (OR 1,10; 95% CI, 1,02 a 1,18) fueron relacionados a una mayor probabilidad de estar en el grupo de trayectoria de alto dolor. El uso de opioides preoperatorios e intraoperatorios no estuvieron asociados con las trayectorias de dolor postoperatorio. Sin embargo, el grupo de trayectoria de dolor que se asocia con el uso de opioides postoperatorios ($P < 0,001$) fue el grupo de alto dolor (249,5 miligramos equivalentes de morfina oral), requiriendo cuatro veces más opioides que el grupo de bajo dolor (60 miligramos equivalentes de morfina oral).

Comentario: Este estudio observacional identificó *múltiples trayectorias de intensidad de dolor agudo posoperatorio con 63% de los pacientes reportando dolor estable y sostenidamente alto o moderado a alto durante los primeros siete días postoperatorios*. Resulta interesante mencionar que las trayectorias estuvieron determinadas principalmente por factores del paciente y no factores quirúrgicos, tal como describió en un estudio previo Gan y cols.[2].

Esto permite explorar la necesidad de realizar una mejor

evaluación preoperatoria que permita detectar a los pacientes con ansiedad o mayores comportamientos frente al dolor, de forma tal de poder tratarlos y eventualmente modificar sus trayectorias de dolor posquirúrgico.

Referencias:

1. Macrae WA: Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth* 2008; 101:77-86.
2. Gan TJ, Habib AS, Miller TE y cols. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: Results from a US national survey. *Curr Med Res Opin* 2014; 30:149-60.

Horishita, R., Ogata, Y., Fukui, R. y cols. Local Anesthetics Inhibit Transient Receptor Potential Vanilloid Subtype 3 Channel Function in *Xenopus* Oocytes. (Los anestésicos locales inhiben el receptor con función de canal de potencial transitorio vaniloide del subtipo 3 en los ovocitos de *Xenopus*). *Anesth Analg* 2021; 132: 1756-67. <https://dx.doi.org/10.1213/ane.0000000000005546>.

Revisores: Héctor J. Lacassie¹, Martín Lacassie². ¹División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. ²Escuela de Medicina, Universidad del Desarrollo.

Antecedentes: El receptor con función de canal de potencial transitorio subclase vaniloide miembro 3 (TRPV-3) se activa por temperatura y varios estímulos químicos. Se propone que esté involucrado en el desarrollo del dolor crónico. Aunque el bloqueo del canal de sodio dependiente de voltaje es el mecanismo principal por el cual los anestésicos locales ejercen sus efectos, no puede explicarse por este solo mecanismo el alivio del dolor crónico. Se han descrito los efectos de los anestésicos locales sobre múltiples objetivos implicados en la vía del dolor, sin embargo, no se han informado los efectos de los anestésicos locales sobre TRPV-3.

Métodos: Expresaron los receptores TRPV-3 en ovocitos de *Xenopus laevis* e investigaron los efectos de los anestésicos locales en las corrientes inducidas por borato de 2-aminoetoxidifenilo (2APB) utilizando técnicas de sujeción de voltaje de 2 electrodos (two electrode voltaje clamp). Evaluaron el rol de la carga del anestésico, su sitio de acción intra/extracelular, el rol de las cascadas de señalización intracelular y la susceptibilidad a bloqueo dependiente de uso.

Resultados: Los anestésicos locales usados clínicamente inhibieron las corrientes activadas por 2APB del canal TRPV-3 de una manera dependiente de concentración, farmacológicamente relevantes. La inhibición de TRPV-3 por lidocaína no es competitiva y es independiente de las cascadas de señalización intracelular. Las corrientes de TRPV-3 inducidas por 2APB se redujeron al aplicar un anestésico polar extracelular (QX-314) pero no intracelular ni por un anestésico apolar (benzocaína). Además, la lidocaína mostró un bloqueo dependiente de uso en la inhibición de TRPV-3. Estos resultados sugieren que los anestésicos locales podrían inhibir la función del canal TRPV-3

mediante interacciones extracelulares de sus formas cargadas con el poro del canal.

Conclusiones: El bloqueo parece ocurrir a través de una interacción extracelular entre la forma cargada del anestésico con el poro del canal TRPV-3. Estos resultados ayudan a dilucidar los mecanismos de acción de los anestésicos locales.

Comentario: Este es un estudio de laboratorio (*in vitro*) que permite dilucidar un mecanismo de acción de los anestésicos locales, complementario al tradicional (bloqueo de canales de sodio voltaje dependiente, en su cara intracelular). El estudio aporta nueva evidencia de que los anestésicos locales inhiben las corrientes activadas por un estímulo químico. Si bien el estudio tiene una metodología que se aleja de la zona de confort de la mayoría de nosotros, es refrescante ver estudios que buscan mecanismos alternativos a viejas drogas que usamos en el día a día y que podrían explicar efectos benéficos en nuestros pacientes.

Niedermayer, Sebastian; Heyn, Jens; Luchting, Benjamin y cols. Remifentanil for abdominal surgery is associated with unexpectedly unfavorable outcomes. PAIN 2020; 161:266-73. (El remifentanilo para cirugía abdominal se asocia con resultados inesperadamente desfavorables.)

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

Introducción: El remifentanilo tiene propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas ventajosas, por sobre los demás opioides, como su rápido inicio y fin de la acción, su rápido perfil de recuperación independiente de la duración de la infusión, del metabolismo y función renal o hepática. Permite además una recuperación más rápida de la anestesia y de la conciencia, menor tiempo de extubación traqueal y duración de la estancia en la sala de recuperación (PACU). Estas características han hecho que su uso sea cada vez más masivo, siendo uno de los opioides más usados en el periodo perioperatorio. Sin embargo, tiene desventajas: su uso intraoperatorio aumenta el dolor posoperatorio agudo, generando hiperalgesia; aumenta el consumo de analgésicos y pudiera aumentar el riesgo de desarrollar dolor crónico en el posoperatorio.

Objetivo: Investigar la influencia del remifentanilo en el dolor posoperatorio, la necesidad de analgésicos posoperatorios y antieméticos (como indicador indirecto de náuseas y vómitos postoperatorios), así como los efectos sobre el tiempo de extubación traqueal y la duración de la estancia en la unidad de cuidados posanestésicos poscirugía abdominal.

Métodos: Se extrajeron 146 parámetros perioperatorios de 55.693 protocolos anestésicos de pacientes que recibieron anestesia general y mixta para cirugía abdominal (urológica, visceral y ginecológica). Los parámetros analizados fueron el efecto del remifentanilo en: niveles de dolor y tratamiento del dolor postoperatorio con analgésicos, tiempo de extubación traqueal, estadía en recuperación y prevalencia de náusea y vómitos en el posoperatorio (NVPO). El análisis estadístico se hizo utilizando puntuaciones de propensión.

Resultados: De un total de 55.693 registros se analizaron finalmente 6.636 pacientes que recibieron anestesia general (3.318 recibieron remifentanilo y 3.318 grupo control). Para el

grupo que recibió anestesia mixta se analizaron 1.262 (631 recibieron remifentanilo y 631 grupo control).

Las puntuaciones de dolor posoperatorio al llegar y el nivel máximo de dolor fueron levemente mayores (estadísticamente significativas) *versus* el grupo que no recibió remifentanilo, al igual que el consumo de opioides en el posoperatorio en el grupo que recibió remifentanilo. Ni el tiempo medio de extubación traqueal ni el de estadía en PACU se acortó con el uso de remifentanilo. No hubo diferencias en la necesidad de recibir antieméticos. En el grupo que recibió anestesia mixta los resultados fueron similares.

Conclusión: La administración de remifentanilo se asoció con puntuaciones más altas de dolor en PACU a pesar de mayores requerimientos de analgésicos posoperatorios. La analgesia epidural adicional no pudo evitar este hallazgo.

Comentario: En mi opinión este artículo deja varias inquietudes que merecen análisis. Empezando con un título sentencioso, el que arbitrariamente señala que el remifentanilo tiene desenlaces negativos inesperados que son desfavorables, lo que, a la luz de los resultados, el artículo está lejos de demostrar. Sabemos desde hace mucho tiempo que el remifentanilo produce hiperalgesia; es más, se han descrito varias fórmulas para disminuir tales efectos, las que claramente no fueron usadas en este artículo. Más allá de lo que sabemos, al analizar los resultados vemos que quizás estos son estadísticamente significativos favorecido por el número de pacientes utilizados, pero distan mucho de ser clínicamente relevantes. Que el grupo de remifentanilo haya usado 1 mg más de opioide o que tenga un punto más en la escala de dolor no hace una diferencia que clínicamente sea importante. En mi opinión este trabajo no hace más que confirmar lo seguro y buen fármaco que es el remifentanilo, claro que, como toda droga, hay que saber de sus ventajas y desventajas y cuál es la mejor forma de usarla. Por último, me llama la atención que una revista como PAIN se preste para la publicación de estos artículos, pues si sólo leyéramos el título y el resumen, creeríamos estar frente a uno de los peores enemigos de la anestesia actual, cuando al final, sólo podemos concluir que el remifentanilo sigue siendo un excelente aliado cuando se sabe usar.

Murphy, G., Avram, M., Greenberg, S. y cols. Perioperative Methadone and Ketamine for Postoperative Pain Control in Spinal Surgical Patients: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. Anesthesiology 2021; 134(5): 697-708. doi: 10.1097/ALN.0000000000003743. (Metadona y ketamina perioperatoria para el control del dolor posoperatorio en pacientes sometidos a cirugía de columna: Un estudio aleatorio, doble ciego y controlado por placebo).

Revisores: Juan Cristóbal de la Cuadra, Natalia Molina E. y Eduardo Vega P. División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: La analgesia poscirugía de columna es desafiante. Una inadecuada analgesia posoperatoria podría aumentar el riesgo del desarrollo de dolor crónico posoperatorio. El concepto de analgesia multimodal ha sido adoptado para el manejo del dolor posoperatorio. Los antagonistas del receptor N-methyl-D-Aspartato (NMDA), tales como la ketamina y metadona forman parte de estos esquemas y han permitido dis-

minuir el dolor agudo posoperatorio y el consumo de opioides en cirugía de columna. En modelos experimentales de dolor neuropático el uso combinado de ambos fármacos ha mostrado un efecto sinérgico supra-aditivo, sin embargo, en la clínica la evidencia es limitada.

Objetivo: Determinar si la adición de una infusión de ketamina a un régimen de opioide basado en metadona reduciría los requerimientos de opioides posoperatorios. Los objetivos secundarios fueron determinar el impacto en la magnitud del dolor posoperatorio, la dosis total acumulada de opioide oral y endovenoso y la satisfacción del paciente en los primeros tres días posoperatorios.

Método: Estudio unicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. Se reclutaron 130 pacientes, entre 18-80 años, sometidos a cirugía electiva de artrodesis de columna con uno o más segmentos involucrados. Los pacientes fueron aleatorizados a grupo metadona (M) y a grupo metadona + ketamina (M+K). El grupo M recibió una dosis de 0,2 mg/kg (peso ideal) hasta un máximo de 20 mg, administrados en la inducción anestésica. El grupo M+K recibió la misma dosis de metadona sumada a una infusión de ketamina de 0,3 mg/kg/h desde la inducción hasta el término de la cirugía, seguido de 0,1 mg/kg/h hasta las 48 h posoperatorias.

Resultados: Hubo una reducción significativa del uso de opioides en las primeras 24 h postoperatorias en el grupo M+K (mediana de consumo de hidromorfona: 2,0 [1,0 a 3,0] vs 4,6 [3,2 to 6,6] mg en grupo M vs M+K, diferencia [95% CI] 2,5 [1,8 to 3,3] mg; $P < 0,0001$). Además, tuvieron menor intensidad de dolor postoperatorio en casi todas las mediciones realizadas. En cuanto al desarrollo de efectos adversos no hubo diferencia entre los grupos. La satisfacción fue mejor el primer día en el grupo M+K.

Conclusión: La analgesia posoperatoria en pacientes sometidos a cirugía de columna se puede mejorar significativamente mediante el uso de fármacos que actúan tanto en los receptores NMDA como en los receptores μ opioides.

Comentario: El impacto de la adición de ketamina a la analgesia multimodal con metadona tiene un efecto potenciador de esta última, que sería considerablemente mayor que el visto con cada agente por separado.

El artículo es destacable por varios aspectos: es un estudio metodológicamente muy bien realizado; la evaluación específica del impacto de la adición de ketamina al esquema analgésico multimodal utilizó desenlaces centrados en el paciente (dolor, desarrollo de efectos secundarios y satisfacción); el diseño e implementación destaca porque fue realizado en un hospital privado no afiliado a una institución universitaria; y finalmente, la magnitud del efecto del grupo M+K fue sustancialmente mayor de lo reportado en la literatura, probablemente determinado por las diferencias farmacológicas de la metadona en comparación con el resto de los opioides.

Este trabajo aún nos deja preguntas a ser resueltas como por ejemplo: los efectos farmacocinéticos/farmacodinámicos directos (analgesia mediada por la metadona) o indirectos (menor hiperalgesia opioide) relacionados con la dosis de metadona, ¿son específicos de la cirugía de columna?

Prediction of levobupivacaine concentration in neonates and infants following neuraxial rescue blocks. G Frawley,

LI Cortinez and B Anderson. Pediatric Anesthesia 2021; 31: 655-664 (predicción de las concentraciones de levobupivacaína en neonatos y lactantes posterior a un bloqueo neuroaxial de rescate).

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

Introducción: La tasa de éxito de una anestesia espinal en neonatos es de 87%. Cuando falla, las alternativas anestésicas son: otra anestesia espinal, bloqueo caudal o anestesia general. En neonatos se desconocen los niveles plasmáticos de levobupivacaína alcanzados al realizar un bloqueo neuroaxial de rescate.

Objetivo: Estimar parámetros farmacocinéticos (PK) y a través de una simulación, caracterizar la concentración plasmática de levobupivacaína alcanzada después de un bloqueo neuroaxial de rescate en neonatos.

Métodos: Aprobado por Comité de Ética y con consentimiento de los padres. Se incluyeron 25 pacientes de 5-18 semanas de edad postnatal y 2,4 a 6 kg de peso. Se les realizó una anestesia espinal con levobupivacaína 0,5% a 1 mg/kg. Se tomaron muestras sanguíneas hasta 1 hora posterior a la punción. Los parámetros PK fueron estimados usando NONMEM y se usaron las covariables edad postnatal y peso corporal total. Los parámetros estimados fueron usados para hacer simulación de las concentraciones plasmáticas de levobupivacaína después de una punción espinal fallida y rescate con otra espinal, misma dosis o con bloqueo caudal a dosis de 1,5 - 2,5 mg/kg.

Resultados: Se obtuvieron 91 muestras plasmáticas de 25 pacientes para estudio. El perfil concentración plasmática de levobupivacaína en el tiempo fue descrito adecuadamente por un modelo unicompartimental con un clearance maduro de 21,5 L/h/70 kg (CV 47,3%) y un volumen central de 189 L/70 kg (CV 37%). La maduración del clearance fue descrito usando una vida media de maduración de 11,5 semanas de edad postnatal. La predicción 97,5% (superior) para la concentración máxima después de levobupivacaína caudal de rescate 1,5, 2 y 2,5 mg/kg fueron de 2,05, 2,5 y 2,9 mg/l respectivamente.

Conclusiones: La simulación farmacocinética predice que la concentración plasmática de levobupivacaína es menor a 2,5 mg/l (valor tradicionalmente asociado a neurotoxicidad en pacientes adultos) después de una dosis repetida de anestesia espinal o posbloqueo caudal de rescate a dosis de levobupivacaína 1,5 mg/kg.

Comentario: Es un trabajo prospectivo, que usa algunos datos farmacocinéticos extraídos de trabajos anteriores. La hipótesis y objetivo del trabajo están claros y bien descritos. Los resultados son presentados en forma adecuada y la conclusión está en concordancia con los resultados obtenidos. Me parece un buen trabajo, que da buenas sugerencias clínicas sobre qué hacer cuando una anestesia espinal falla en pacientes neonatos sometidos a cirugía infraumbilical.

Obara S, Syroid N, Egan, T y cols. A pharmacokinetic-pharmacodynamic real-time display may change anesthesiologists' behavior (Un modelo farmacocinético-farmacodinámico en pantalla gráfica en tiempo real pudiera cambiar el compor-

tamiento del anestesiólogo). Journal of clinical monitoring and computing 35, 547-556 (2021).

Revisor: Francisco Cruzat. División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: En los últimos años ha habido un aumento sostenido en el uso de pantallas gráficas con información farmacológica en tiempo real para el apoyo en la toma de decisiones terapéuticas en anestesia. El uso de simulación de alta fidelidad que incorpora modelos PK/PD e interacción de drogas muestra gran potencial a futuro.

Objetivo: Objetivar el efecto del uso de estas herramientas en desenlaces clínicos, además de evaluar la respuesta de anestesiólogos y residentes en cuanto a utilidad y carga de trabajo.

Materiales y Métodos: Estudio prospectivo, observacional y no aleatorio, en 30 pacientes sometidos a cirugía con anestesia general. En la mitad de los pacientes se utilizó una pantalla gráfica con información farmacológica en tiempo real. Inducción con fentanyl + propofol hasta lograr OAA/S = 1. Mantenimiento con isoflurano + bolos de fentanyl a criterio de anestesiólogo. El despertar se evaluó cada 20 segundos con la escala OAA/S. Se evaluó el dolor con escala NRS en la recuperación, cada 5 minutos. Se realizó una encuesta subjetiva a los residentes sobre la utilidad de la pantalla gráfica y nivel de carga de trabajo (score NASA Task Load Index).

Resultados: Al final de la cirugía la probabilidad de no respuesta a estímulos mostró una diferencia significativa entre grupo sin y con pantalla gráfica: 95,8% versus 78,5% respectivamente ($p = 0,01$). No hubo diferencias en el tiempo de retorno de consciencia (OAA/S > 1), ($p = 0,51$). Ce isoflurano (%/ww) al término de anestesia: sin pantalla gráfica $0,64\% \pm$

$0,06\%$ versus con pantalla gráfica $0,42 \pm 0,04\%$ ($p = 0,004$). Sin embargo, las Ce fentanyl no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo sin pantalla gráfica $1,5 \pm 0,1$ ng/ml versus el grupo con pantalla gráfica $2,0 \pm 0,2$ ng/ml ($p = 0,03 > \alpha 0,05/2$). No hubo diferencias en la mediana de dolor en recuperación ($p = 0,28$) y el uso de la pantalla gráfica no tuvo impacto en términos de carga de trabajo.

Conclusiones: Los anestesiólogos tienden a dar mayores dosis de opioides y menor concentración de gases halogenados al utilizar el dispositivo en tiempo real. No pudieron comprobar que el cambio en el comportamiento anestésico mejorara los desenlaces clínicos. Tampoco disminuyó los tiempos de recuperación de consciencia, no aumentó la carga trabajo y tuvo una alta satisfacción usuaria. Mostró utilidad como herramienta de docencia valorada por residentes. Los resultados sugieren que los anestesiólogos lo usaron como una ayuda para "navegar", sumado a la experiencia y conocimiento, con una visión crítica de las predicciones de la herramienta.

Comentario: Es un trabajo interesante e innovador que intenta objetivar desenlaces relevantes al utilizar herramientas de predicción con modelos farmacológicos ("Advisory"), que vemos de forma cada vez más frecuente en el pabellón. Del punto de vista metodológico, presenta varios aspectos que podrían mejorarse: explicitar de mejor forma y orden las hipótesis de trabajo, haber reclutado un mayor número de pacientes, separar grupos de forma aleatorizada, utilizar el modelo gráfico en cirugías más largas donde modelar las concentraciones plasmáticas se torna más complejo y su utilidad podría ser mayor respecto a cirugías más cortas. Finalmente, es valorable la incorporación de un método objetivo para medir carga de trabajo. Es un trabajo que abre una posibilidad más de seguir explorando en un área de alto desarrollo a futuro, especialmente en cuanto a docencia y academia.