

**Transversus Abdominis Plane Block With Liposomal Bupivacaine for Pain After Cesarean Delivery in a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Trial.** Srdjan Nedeljkovic, Attila Kett, Manuel Vallejo y cols. *Anesthesia Analgesia* 2020; 131: 1830-9. DOI: 0.1213/ANE.0000000000005075. (El bloqueo del plano transversal del abdomen con bupivacaína liposomal para el dolor post cirugía de cesárea en un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego).

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

**Introducción:** La operación cesárea corresponde al 32% de todos los partos en Estados Unidos y 20% en el resto del mundo[1],[2]. El dolor posterior a esta cirugía es moderado a alto y en caso de no tratarse correctamente podría interferir con el apego, retrasar la recuperación y reducir el éxito de la lactancia<sup>3</sup>. Cuando esta cirugía se realiza con anestesia espinal y morfina intratecal, adicionar un bloqueo del plano transversal del abdomen (TAP) con bupivacaína hidroclorehidrato (HCL) no mejora la analgesia postoperatoria. Esta falta de beneficio podría estar relacionada con la corta duración de la bupivacaína tradicional. Un estudio retrospectivo reportó que el bloqueo TAP de larga duración con bupivacaína liposomal (BL) reduciría el consumo de opioides y mejoraría la analgesia posterior a una cesárea. El objetivo es determinar si BL (ya aprobada por la FDA para infiltración de he-

rida operatoria y bloqueos de nervio periférico) disminuye el dolor y el consumo de opioides a largo plazo comparada con bupivacaína tradicional.

**Métodos:** Estudio de no inferioridad prospectivo, multicéntrico, aleatorio y doble ciego. Estudiaron 186 embarazadas de término con indicación de cesárea electiva que recibieron anestesia espinal y fueron aleatorizadas 1:1 a bloqueo TAP con BL 266 mg más bupivacaína HCL 50 mg o bupivacaína HCL sola 50 mg. Se evaluó la eficacia en un análisis por protocolo que fue definido a priori. El desenlace primario fue el consumo postquirúrgico de opioides (equivalentes orales de morfina) en las primeras 72 h post operatorias. La intensidad del dolor fue medida usando una escala visual análoga (EVA). Eventos adversos (EA) después del bloqueo fueron medidos hasta el día 14.

**Resultados:** El consumo de opioides durante las 72 horas post operatorias se redujo en el grupo BL vs bupivacaína sola en 51,6% o 16,5 mg en promedio (15,5 mg vs 32 mg). No hubo diferencias en el área bajo la curva de la intensidad de dolor en las primeras 72 h. En un análisis de todos los pacientes tratados (agregando los excluidos), no hubo diferencias en el consumo de opioides. Los EA ocurrieron en 63% en el grupo BL vs 56% en el grupo bupivacaína HCL sola. Los eventos adversos graves fueron raros (3% en ambos grupos).

**Comentario:** Es un estudio con objetivos claros, buena metodología, criterios de análisis para un estudio de no inferioridad y un tamaño muestral adecuado para detectar las diferencias buscadas. Al realizar



el análisis por protocolo (*vs* intención de tratar) se encuentran diferencias importantes (51% de disminución de consumo de opioides con un perfil de seguridad razonable (similar tasa de EA, en su mayoría leves). Sin embargo, al realizar el análisis de todos los pacientes (agregando los excluidos) se pierden las diferencias encontradas. Esto hace cuestionarse acerca de la real magnitud del efecto y si estas diferencias se atribuyen efectivamente a la BL y no a otros factores.

Por otro lado, se podría argumentar la presencia de conflictos de interés, dado que este es un estudio financiado por PACIRA (laboratorio que produce BL (EXPAREL®)). Esta droga se encuentra hace ya un tiempo en el mercado y sin embargo, su uso no se ha masificado, lo que podría atribuirse a una efectividad cuestionable, además de su alto costo. Por lo tanto, se necesitan más estudios independientes que validen la eficacia de BL que la justifiquen como herramienta para el ahorro de opioides. Quizás, con el advenimiento de nuevos compuestos y estudios acerca de la efectividad de ellos, se pueda soñar con realizar anestias reducidas en opioides o inclusive libre de ellos... Está por verse.

## Referencias

1. Betran AP, Ye J, Moller AB, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni MR. The increasing trend in caesarean section rates: global, regional and national estimates: 1990-2014. *PLoS One*. 2016;11:e0148343.
2. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Drake P. Births: final data for 2017. *Natl Vital Stat Rep*. 2018;67:1-50.
3. Darnall BD, Schatman ME. Opioid use and lactation: protecting the child in the context of maternal pain care. *Pain Med*. 2015;16:628.

**Dissociative and Analgesic Properties of Ketamine Are Independent.** Gitlin, J., Chamadia, S., Locascio, J. y cols. *Anesthesiology*. 2020;133(5): 1021-1028. doi: 10.1097/ALN.0000000000003529. (Las propiedades disociativas y analgésicas de la ketamina son independientes).

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

**Introducción:** Entre las diversas propiedades de la ketamina destacan las anestésicas y analgésicas. Según el objetivo que se desee lograr serán las dosis y la modalidad de administración (bolo o infusión).

Un consenso reciente respecto del uso de ketamina en el tratamiento del dolor agudo refiere que la analgesia provocada por este fármaco está directamente relacionada con su efecto disociativo. Sin embargo, cuando se utiliza luego de una cirugía, solamente se espera lograr analgesia sin provocar los efectos disociativos.

**Objetivo:** Evaluar si las propiedades analgésicas y disociativas de la ketamina están intrínsecamente relacionadas entre sí. La hipótesis de trabajo fue que la analgesia y disociación provocada por la ketamina son independientes.

**Método:** Estudio unicéntrico, abierto, donde los datos fueron extraídos de otro estudio sobre los cambios electroencefalográficos durante la anestesia general con ketamina. Se analizaron 15 sujetos sanos, quienes fueron evaluados de forma longitudinal y recibieron dosis única de ketamina de 2 mg/kg. Para tratar los síntomas disociativos, a cada paciente se le administró 2 mg de midazolam.

La medición de la intensidad y la calidad del dolor (nociceptivo/neuropático) se realizó mediante la escala PROMIS y el grado de disociación mediante la escala CADSS. El estímulo doloroso fue con un manguito de isquemia instalado a nivel del músculo gastrocnemio, calibrado para una intensidad dolorosa de 7/10. Luego, se realizó un análisis de regresión multivariado (*backward elimination model*) para analizar los posibles predictores que pudiesen afectar la variable dependiente.

**Resultados:** El principal hallazgo fue que las propiedades analgésicas de la ketamina no tuvieron relación con las disociativas, implicando que su acción para lograr estos efectos ocurriría a nivel de distintos circuitos neuronales.

**Discusión:** Este estudio nos proporciona una visión mecanicista del complejo efecto farmacológico de la ketamina mostrando solamente una asociación de los factores y no de causalidad.

**Comentario:** Las investigaciones futuras podrían basarse en el mejoramiento de las mediciones farmacodinámicas que son incluidas en los modelos estadísticos y así objetivar que factores son o no relevantes en el efecto que estamos buscando con el uso de una droga. Como anestesiólogos, estamos en una posición privilegiada para obtener una mayor comprensión del uso de la ketamina y potenciar sus diversos efectos terapéuticos.

**Murphy GS, Avram MJ, Greenberg SB y cols. Postoperative Pain and Analgesic Requirements in the First Year after Intraoperative Methadone**

**for Complex Spine and Cardiac Surgery.** *Anesthesiology* 2020; 132:330-42. (Dolor posoperatorio y necesidades analgésicas en el primer año después de la metadona intraoperatoria para cirugía compleja de columna y cardíaca).

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

**Introducción:** El principal enfoque de investigación en dolor ha sido el buscar estrategias perioperatorias para reducir el dolor agudo posoperatorio, minimizar el consumo de opioides y prevenir la transición de dolor agudo a dolor crónico

La metadona es el opioide  $\mu$  agonista con la vida media de eliminación más larga. Su administración intraoperatoria en dosis altas (0,2 mg/kg) ha mostrado ser eficaz en reducir el dolor posoperatorio y disminuir el requerimiento de opioides durante las primeras 72 h postoperatorias. Sin embargo, no está claro su rol en contra del desarrollo de dolor postoperatorio persistente, es decir, que sus beneficios analgésicos persistan más allá de su duración clínica.

En este trabajo se hace un análisis secundario de dos estudios anteriores de pacientes que recibieron una dosis alta de metadona intraoperatoria sometidos a cirugía de columna y cirugía cardíaca, para así evaluar el potencial efecto analgésico preventivo de la metadona en el desarrollo de dolor postoperatorio persistente.

**Objetivo:** Determinar si los beneficios analgésicos de la metadona persistieron más allá del alta hospitalaria (1, 3, 6 y 12 meses) después de la cirugía.

**Hipótesis:** Pacientes que recibieron metadona tendrían menos episodios de dolor por semana durante el primer año postoperatorio.

**Métodos:** Se realizaron análisis de los resultados a largo plazo de los pacientes sometidos a cirugía de columna aleatorizados para recibir 0,2 mg/kg de metadona en el inicio de la cirugía o 2 mg de hidromorfona en el cierre quirúrgico, y de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca aleatorizados para recibir 0,3 mg/kg de metadona o 12  $\mu$ g/kg de fentanilo intraoperatorio. Los pacientes contestaron un cuestionario de dolor que evaluó la frecuencia semanal (desenlace primario) y la intensidad del dolor a los 1, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía. Además, contestaron respecto a dolor crónico post quirúrgico, uso de opioide oral, así como la frecuencia, atención de un médico para tratar el dolor directamente relacionado con la cirugía y deterioro funcional debido al dolor. Los datos se compararon con pruebas estadísticas estándar. El criterio de

rechazo de la hipótesis nula fue  $P < 0,01$ .

**Resultados:** Los pacientes que se sometieron a cirugía de columna y recibieron metadona intraoperatoria presentaron una menor frecuencia semanal de episodios de dolor a los tres meses frente al grupo de hidromorfona ( $P = 0,004$ ). Además, reportaron una menor intensidad del dolor lumbar en el primer ( $P = 0,002$ ) y tercer mes ( $P = 0,006$ ) y un menor consumo de opioides a los 3 meses ( $P = 0,009$ ).

En los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, la frecuencia de episodios de dolor por semana en el primer mes fue menor en los pacientes que recibieron metadona frente al grupo que recibió fentanilo ( $P = 0,004$ ). No hubo diferencias a los 6 ni 12 meses.

**Conclusión:** La metadona tiene un potencial efecto analgésico preventivo utilizada como dosis única intraoperatoria en pacientes sometidos a cirugía de columna y cirugía cardíaca.

Los beneficios analgésicos se observaron durante los primeros tres meses después de la cirugía de columna y durante el primer mes después de la cirugía cardíaca. Estos datos sugieren que el uso de metadona como medicamento analgésico preventivo puede atenuar el desarrollo del dolor crónico posquirúrgico.

**Comentario:** Este es el primer trabajo en buscar el potencial rol de la metadona en la disminución del dolor crónico posoperatorio. Los hallazgos de este estudio podrían haberse fortalecido si hubiesen usado herramientas validadas que buscan el efecto de algún fármaco en el desarrollo de dolor post quirúrgico, sin embargo, los autores prefirieron usar una escala ordinal de 5 puntos para evaluar el desenlace primario.

Si bien no es capaz de entregar la respuesta definitiva en relación al potencial efecto analgésico preventivo de la metadona, deja la puerta abierta para seguir investigando. Si estos datos se replican en otro trabajo, haría de la metadona una droga aún más interesante.

**Anaesthetic depth and complications after major surgery: an international, randomised controlled trial. Short, Campbell, Frampton y cols., for the Australian and New Zealand College of Anaesthetists Clinical Trials Network and the Balanced Anaesthesia Study Group.** *The Lancet* Vol 394 Noviembre 23, 2019. (Profundidad anestésica y complicaciones después de una cirugía mayor: un ensayo controlado aleatorio internacional.).

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

**Introducción:** En estudios observacionales se ha demostrado una asociación entre el aumento de la profundidad anestésica y la disminución de la supervivencia posoperatoria; sin embargo, se carece de evidencia de ensayos controlados aleatorios.

**Objetivo:** comparar todas las causas de mortalidad a 1 año en pacientes adultos mayores sometidos a cirugía mayor y asignados aleatoriamente a anestesia general ligera o profunda.

**Métodos:** En un ensayo internacional, se reclutó a pacientes de 73 centros de 7 países que tenían 60 años o más, con comorbilidad significativa, para cirugía con duración esperada de más de 2 h y hospitalización anticipada de al menos 2 días. Se asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir anestesia general ligera (índice bispectral [BIS] objetivo 50) o anestesia general profunda (objetivo BIS 35). Se controló para un rango apropiado de presión arterial media para cada paciente durante la cirugía. Los pacientes fueron asignados al azar y los evaluadores fueron ciegos a la asignación de grupo. El desenlace primario fue la mortalidad por todas las causas a un año.

**Resultados:** Los pacientes se inscribieron entre diciembre de 2012 y 2017. De los 18.026 pacientes seleccionados como elegibles, 6.644 fueron inscritos, asignados aleatoriamente a tratamiento o control (3.316 en el grupo BIS 50 y 3.328 en el grupo BIS 35). La mediana del BIS fue 47,2 (IQR 43,7 a 50,5) en el grupo BIS 50 y 38,8 (36,3 a 42,4) en el grupo BIS 35. En el grupo BIS 50 la presión arterial media fue 3,5 mmHg (4%) más alta (mediana 84

[IQR 78 a 91] y 81 [75 a 88]) y el uso de anestésicos volátiles fue de 0,26 CAM (30%) menor (0,62 [0,52 a 0,73] y 0,88 [0,74 a 1,04]) que en el grupo BIS 35. La mortalidad a 1 año fue de 6,5% (212 pacientes) en el grupo BIS 50 y 7,2% (238 pacientes) en el grupo BIS 35 (cociente de riesgo 0,88, IC95%: 0,73 a 1,07, reducción del riesgo absoluto 0,8%, IC95%: 0,5 a 2,0).

**Discusión:** Entre los pacientes con riesgo aumentado de complicaciones después de una cirugía mayor, la anestesia general ligera no se asoció con una menor mortalidad a 1 año en comparación a la anestesia general profunda. El estudio define una amplia gama de profundidad anestésica sobre la que se puede administrar la anestesia inhalada utilizando un monitor electroencefalográfico procesado.

**Comentarios del revisor:** Buen estudio, multicéntrico, con un número importante de pacientes. Objetivo claro y relevante. Metodología adecuada con diseño doble ciego, aleatorio y resultados bien definidos, evaluados y presentados. Se observan limitaciones en cumplimiento estricto de rangos de BIS lo que es habitual en este tipo de diseño. En mi opinión esto no impide cumplir con el objetivo, ya que sigue habiendo una diferencia relevante en consumo de gases y rangos de BIS medidos. La mortalidad al año fue 2% más baja de lo previsto, por lo que pudiera haber un error beta. Este trabajo entrega un mensaje claro de rangos seguros de profundidad anestésica. No puede extrapolarse esto a niveles de mayor profundidad anestésica.