

DOI: 10.25237/revchilanestv5107071143

Intrathecal morphine does not prevent chronic postsurgical pain after elective Caesarean delivery: a randomised controlled trial. Subedi A, Schyns-van den Berg AMJV, Thapa P y cols. Br J Anaesth. 2022 Apr;128(4):700-707. doi: 10.1016/j.bja.2021.11.036. (La morfina intratecal no previene el dolor crónico postoperatorio después de cesárea electiva: Un estudio controlado aleatorizado).

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

Introducción: El dolor crónico posoperatorio (DCPO) es una de las complicaciones más comunes luego de una cirugía, con un impacto en la calidad de vida de los pacientes, además del costo económico asociado. Específicamente, su incidencia ha sido reportada en hasta 55% de las pacientes sometidas a cesárea. El dolor agudo intenso poscesárea se ha asociado al desarrollo de DCPO. Por lo tanto, un manejo analgésico apropiado pudiera disminuir su aparición.

El uso de morfina intratecal (IT) es, frecuentemente, utilizada en cesárea como adyuvante en el manejo del dolor agudo postoperatorio. Sin embargo, su efecto en el desarrollo de DCPO es aún desconocido.

Objetivo: Comparar el efecto de la morfina IT contra placebo, en pacientes sometidas a cesárea bajo anestesia espinal, en el desarrollo de DCPO a los 3 meses poscesárea. El objetivo secundario fue determinar la incidencia de DCPO a los 6 meses post cesárea y evaluar su intensidad e interferencia en la vida diaria a los 3 y 6 meses post cirugía.

Método: Estudio Nepalí, unicéntrico, prospectivo, doble ciego y controlado por placebo. Se reclutaron 290 pacientes, sometidas a cesárea electiva y fueron aleatorizadas al grupo morfina IT (100 mcg) o suero fisiológico (0,1 ml) como parte de la anestesia espinal. El tamaño muestral fue calculado para detectar una diferencia de 18% de DCPO.

Resultados: 276 pacientes completaron el seguimiento a los 3 meses y presentaron DCPO: 19% en el grupo morfina IT y 18% en el grupo placebo (*odds ratio* (OR): 1,08; IC 95%, 0,59-1,97; P = 0,803). A los 6 meses, el DCPO ocurrió en 16% del grupo morfina IT y 14% en grupo placebo (OR: 1,23; IC 95%, 0,63-2,38; P = 0,536). La intensidad del dolor e interferencia en la vida diaria a los 3 y 6 meses fue similar en ambos grupos.

Conclusiones: La adición de 100 mcg de morfina IT a la anestesia espinal en pacientes sometidas a cesárea electiva no tuvo impacto en la disminución del DCPO a los 3 y 6 meses poscirugía. La morfina IT tampoco afectó la intensidad del dolor e interferencia en la vida diaria a los 3 y 6 meses post cirugía.

Comentario: La cesárea es una de las cirugías más comunes. La incidencia de dolor crónico severo poscesárea se ha reportado entre 5% a 10% y, desafortunadamente, aún no hay medidas efectivas para su prevención.

Los resultados negativos del estudio presentado contrastan con los de Moriyama y cols., donde se demostró una disminución del DCPO con el uso de morfina IT[1]. Las posibles razones para la carencia de efecto de la morfina IT son: (1) el uso de

fentanyl IT y analgesia multimodal en ambos grupos y (2), la morfina IT podría solamente tener un rol limitado al período postoperatorio inmediato.

Si bien, el estudio presentado fue muy bien hecho, tiene algunas limitaciones: (1) No se sabe si hay una subpoblación de mayor riesgo en que, efectivamente, el uso de morfina IT tenga un impacto positivo; (2) Estudio unicéntrico; (3) Población estudiada (Nepalí) podría tener distintos factores psicosociales y genéticos que la población occidental; (4) Entrevista realizada solamente de forma telefónica y (5) Período de seguimiento limitado a 6 meses.

Creemos que aún falta evidencia concluyente al existir estudios con resultados opuestos.

1. Moriyama, K, Ohashi, Y, Motoyasu, A, Ando, T, Moriyama, K, Yorozu, T. Intrathecal Administration of Morphine Decreases Persistent Pain after Cesarean Section: A Prospective Observational Study. PLoS One 2016; 11: e0155114

Ketamine Psychedelic and Antinociceptive Effects Are Connected. Olofsen, E. y cols. Anesthesiology 136, 792-801 (2022). (Los efectos psicodélicos y antinociceptivos de la ketamina están conectados).

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

Introducción: La ketamina produce una potente analgesia combinada con efectos psicodélicos. Se ha sugerido que estos dos efectos están asociados y, posiblemente, que la disociación inducida por la ketamina genera analgesia. Hipótesis: la farmacodinamia (PD) de la ketamina (es decir, la relación concentración-efecto, así como los tiempos de inicio y fin del efecto) no son diferentes para estos dos criterios de valoración.

Métodos: Los autores realizaron un análisis post hoc de datos publicados previamente para cuantificar las propiedades PD de la antinocicepción y los síntomas psicodélicos inducidos por la ketamina. Voluntarios masculinos sanos recibieron dosis crecientes de S- y ketamina racémica en ocasiones separadas. Antes, durante y después de la infusión de ketamina, se midieron los cambios en la percepción externa (cuestionario de Bowdle) junto con el umbral de presión del dolor (algómetro). Se realizó un análisis PK/PD poblacional que tuvo en cuenta las concentraciones plasmáticas de S- y R-ketamina y S- y R-norketamina.

Resultados: La PD de S-ketamina no difirió para la antinocicepción y la percepción externa con el parámetro de potencia (mediana C50 [IC 95 %]): 0,51 (0,38 a 0,66) nmol/ml; t1/2 ke0: 8,3 [5,1 a 13,0] min), independientemente de la forma de administración (ketamina racémica o S-ketamina). La R-ketamina no contribuyó a ninguno de los criterios de valoración. Para ambos criterios de valoración, la S-norketamina tuvo un pequeño efecto antagónico.

Conclusiones: Los datos respaldan una asociación o conec-

tividad entre la analgesia y los efectos psicodélicos (disociación) de la ketamina.

Comentario: El trabajo original (2018) es un set de datos rico en información, que ha permitido múltiples reanálisis. Este es la 4ª publicación derivada de aquel estudio. Este trabajo es ingenioso, bien llevado a cabo y con una hipótesis interesante. Hay discrepancias con la conclusión al existir estudios con resultados opuestos, por lo que falta la última palabra. Está pendiente de determinar si realmente tienen un mecanismo común. Acá es donde un análisis de receptores o circuitos neurales va a dar el veredicto final. Por lo pronto, la evaluación clínica del estado psicodélico puede ser un buen monitor del efecto analgésico, al estar íntimamente relacionados.

Delirium in Older Patients after Combined Epidural-General Anesthesia or General Anesthesia for Major Surgery: A Randomized Trial. Li, Y.-W. y cols. (Delirium en pacientes mayores tras Anestesia Mixta (Epidural - General) o Anestesia General para cirugía mayor: Estudio aleatorio). *Anesthesiology* 135, 218–232 (2021).

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

Introducción: El delirium posoperatorio (DPO) es una patología frecuente y relevante porque se asocia a malos desenlaces postoperatorios inmediatos y tardíos. No posee tratamiento profiláctico actual. Su fisiopatología es desconocida, pero podría existir un rol de opioides, estrés quirúrgico, exceso de anestesia y neuro inflamación. La anestesia epidural asociada a anestesia general podría ser mejor que anestesia general exclusiva en estos puntos en cirugía mayor.

Hipótesis: En pacientes mayores sometidos a cirugía abdominal o torácica mayor, el DPO (durante los primeros 7 días) es menor con analgesia epidural postoperatoria en comparación con los que reciben anestesia general seguida de opioides intravenosos.

Métodos: Estudio multicéntrico, aleatorio, realizado en 5 hospitales en Beijing. Revisado por comité de ética e inscripción en Clinical Trials chino. Criterios inclusión: pacientes 60 - 90 años, cirugía electiva, torácica o abdominal, duración mayor 2 horas, uso de PCA posoperatoria. Criterios exclusión: condiciones neurológicas graves, IAM o ACV últimos 3 meses, contraindicaciones de anestesia epidural, insuficiencia cardíaca, hepática o renal. Se comparó anestesia general protocolizada (TIVA o gases) versus anestesia mixta (anestesia general protocolizada más peridural con ropivacaína). Analgesia posoperatoria con PCA intravenosa de morfina versus PCA epidural de ropivacaína 0,12% más sufentanil. Evaluación de DPO mediante CAM-ICU, 2 veces por día, por 1 semana postoperatoria. Nivel de sedación con escala RASS.

Resultados: 1.802 pacientes fueron aleatorizados y analizados por intención de tratar y por protocolo. No hubo diferencias mayores en variables demográficas basales excepto en hipertensión arterial y creatinina. Hubo menos uso de anestésicos en anestesia mixta, pero mayor requerimiento de volumen y vasopresores. El uso de opioides postoperatorios fue menor en grupo mixto. La incidencia de DPO durante los primeros 7 días

posoperatorios fue menor en el grupo de anestesia mixta más analgesia peridural por PCA que anestesia general más PCA intravenosa: (15 [1,8%] de 857 pacientes) vs (43 [5,0%] de 863 pacientes; RR 0,351; IC95% 0,197 a 0,627; $P < 0,001$; NNT = 31). Además, el grupo que utilizó peridural presentó menor tiempo de intubación traqueal y estaba en UCI. Sin embargo, el grupo de anestesia mixta más peridural presentó mayor incidencia y duración de hipotensión arterial, mayor requerimiento de vasopresores y menor hipertensión.

Discusión: Diversos mecanismos pueden explicar la reducción de DPO por peridural: disminución de consumo de anestésicos, mejor analgesia posoperatoria, menor uso de opioides, disminución de respuesta inflamatoria sistémica al *stress* quirúrgico, disminución de tiempo de intubación traqueal y de UCI. En este estudio se observó una baja incidencia de DPO probablemente secundario a la inclusión de población relativamente joven y sana, a la abolición de drogas deliriogénicas, a un mejor cuidado de enfermería y al uso de cirugía mínimamente invasiva. Sin embargo, también se observó mayor incidencia de hipotensión arterial y de vasopresores, por lo que parece relevante considerar estos factores al momento de elegir nuestra técnica anestésica. Dentro de las limitaciones del trabajo hubo falta de ciego, pérdida de pacientes, evaluación de dolor limitada a 2 veces al día y la plausibilidad de los resultados reales.

Conclusión: Anestesia mixta más PCA peridural disminuyó incidencia de DPO en 1/3 en comparación a anestesia general más PCA intravenosa. Requiere menor cantidad de opioides y tuvieron menos NVPO, pero presentaron mayor hipotensión arterial y necesidad de vasopresores o volumen. Considerar uso de anestesia mixta más PCA peridural en pacientes mayores sometidos a gran cirugía no cardíaca (digestivo/tórax) que presenten factores de riesgo de DPO y sopesar riesgo de hipotensión arterial.

Calcium chloride for the prevention of uterine atony during cesarean delivery: A pilot randomized controlled trial and pharmacokinetic study. Ansari J, y cols. (Cloruro de calcio para la prevención de la atonía uterina durante el parto por cesárea: ensayo piloto aleatorizado controlado y estudio farmacocinético). *Journal of Clinical Anesthesia*, 2022. doi:doi.org/10.1016/j.jclinane.2022.110796

Revisor: Augusto Rolle. División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: Si bien el calcio juega un rol en la cascada de coagulación y constricción de musculatura lisa, su uso en el manejo de atonía uterina no está caracterizado de manera adecuada. Este estudio plantea la eventual efectividad del uso de calcio en la prevención de atonía uterina, en pacientes sometidas a cesárea de alto riesgo para tal condición. El objetivo primario del estudio fue la incidencia de atonía uterina post intervención, definida por el uso de un segundo uterotónico.

Métodos: Realizaron un estudio piloto doble ciego, reclutando 40 pacientes de alto riesgo a atonía uterina, definida por 2 o más de las siguientes características: Cesárea en trabajo de parto; oxitocina en infusión por al menos 4 h; uso de sulfato de magnesio en infusión; corioamnionitis; gestación múltiple; polihidramnios y; antecedentes de hemorragia posparto.

Se aleatorizaron las pacientes a placebo (solución salina, $n = 20$) o cloruro de calcio (1 g, $n = 20$), ambos administrados en 60 ml de SF 0,9% en 10 minutos, luego de la extracción fetal y en conjunto a oxitocina en bolo (2 U) e infusión (7,5 U/h). Dado que el estudio fue de carácter exploratorio, definieron un valor p menor a 0,2 como significativo para efectos de potencial eficacia que pudiera ser estudiada en el futuro en más detalle y con mayor rigurosidad. Se evaluó además evaluación subjetiva de la retracción uterina por el obstetra, hemodinamia, tolerabilidad y efectos adversos.

Resultados: La tasa de hemorragia postparto fue de 20% en pacientes que recibieron cloruro de calcio, *versus* 50% en pacientes que recibieron placebo ($p = 0,07$). El número necesario de pacientes a tratar estimado fue de 3,3. No se observaron diferencias en efectos adversos ni hemodinámicos entre grupos.

Conclusión: En pacientes seleccionadas, el uso de cloruro de calcio podría tener un rol en la prevención de atonía uterina en pacientes sometidas a cesárea.

Comentario: Es fundamental la selección cautelosa de pacientes para obtener resultados tan nítidos como los presentados en este trabajo. Sin embargo, faltan estudios que avalen esta alternativa terapéutica con mayor rigurosidad previo a su implementación como un estándar de cuidado. Los resultados obtenidos aquí deben ser observados con cautela.

Correlation between bispectral index and patient state index in children under sevoflurane anesthesia. Doyeon Kim, Jaeyoun Kim, Inho Kim y cols. *Pediatric Anesthesia* 2022; 32: 740-746. (Correlación entre el índice bispectral y el índice del estado del paciente en niños bajo anestesia con sevoflurano).

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

Introducción: El electroencefalograma (EEG) se ha recomendado para monitorizar la profundidad de la anestesia. Los monitores BIS (índice bispectral) y PSI (índice del estado del paciente) utilizan distintos algoritmos de análisis del EEG y se ha

demostrado que monitorizan eficientemente la profundidad de la anestesia general en adultos. En niños, el BIS ha mostrado relación con la concentración de fin de espiración de sevoflurano pero no se ha investigado la utilidad del PSI.

Objetivo: Determinar la correlación entre el BIS y el PSI durante la anestesia con sevoflurano y evaluar el PSI como monitor de profundidad anestésica en niños entre 6 meses y 12 años.

Métodos: Estudio prospectivo observacional efectuado en niños entre 6 meses y 12 años, ASA I-II, sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general con sevoflurano. Se instalaron sensores de ambos monitores y se registraron sus valores en 3 distintas concentraciones de sevoflurano (1, 1,5 y 2 MAC según edad). El desenlace primario fue la correlación entre BIS y PSI. También se investigó la correlación entre ambos monitores en las diferentes concentraciones de sevoflurano y en 3 grupos distintos de edad (6 meses a 2 años, 2 a 7 y 8 a 12 años).

Resultados: Se obtuvieron 213 datos de 71 pacientes. Hubo una correcta correlación entre el BIS y PSI ($r = 0,43$; $p < 0,001$). Al dividirlos por edad, hubo una adecuada correlación en los niños de 6m-2años y 8-12 años, pero no hubo una correlación significativa en el grupo de 2-7 años ($r = 0,19$; $p = 0,052$). En ambos índices, los valores no cambiaron como se pudiera esperar a distintas profundidades anestésicas en los 3 grupos de estudio.

Conclusiones: Hubo una adecuada correlación entre BIS y PSI en niños anestesiados con sevoflurano. Ambos índices no cambiaron significativamente de 1 a 2 MAC a distintas edades. Al mostrar valores inconsistentes con la profundidad anestésica, ambos monitores no son confiables para monitorizarla en niños de 6 meses a 12 años.

Comentario: Es un trabajo prospectivo y observacional. La hipótesis y objetivo del trabajo están bien descritos. La metodología de trabajo es adecuada para responder a la hipótesis de trabajo. Los resultados son presentados en forma clara y ordenada y la conclusión esta en concordancia con los resultados obtenidos. Las conclusiones de este trabajo son para considerarlo en la práctica diaria, dado que ambos índices muestran valores inconsistentes con la profundidad anestésica por sevoflurano, por lo que al parecer por ahora su uso no es confiable en pacientes pediátricos.