

DOI: 10.25237/revchilanestv5110021609

Pharmacotherapy for the Prevention of Chronic Pain after Surgery in Adults: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. Carley ME, Chaparro LE, Choinière M y cols. *Anesthesiology* 2021; 135(2): 304-325. doi: 10.1097/ALN.0000000000003837. (Farmacoterapia para la prevención del dolor crónico después de la cirugía en adultos: Una revisión sistemática y un metanálisis actualizados).

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

Introducción: El dolor crónico postquirúrgico puede afectar gravemente la salud y calidad de vida de los pacientes. Esta revisión sistemática actualizada evaluó la efectividad de los fármacos sistémicos para prevenir el dolor crónico postoperatorio.

Métodos: Se incluyeron estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados en población adulta donde evaluaron el uso de fármacos sistémicos perioperatorios. Estudios que evaluaron la o las mismas drogas administradas similarmente fueron agrupados. El desenlace primario fue la proporción de pacientes reportando cualquier dolor a los tres o más meses postcirugía.

Resultados: Se identificaron 70 nuevos estudios y 40 desde el año 2013. La mayoría evaluó ketamina, pregabalina, gabapentina, lidocaína endovenosa, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y corticoides. Algunos meta-análisis mostraron significancia estadística, pero de incierta relevancia clínica, en la reducción de la prevalencia de dolor crónico postquirúrgico posterior al tratamiento con pregabalina, lidocaína endovenosa y AINEs. Metaanálisis con más de tres estudios y más de 500 pacientes no mostraron efecto de la ketamina en la prevalencia de cualquier dolor a los seis meses cuando fue administrada por 24 horas o menos (cociente de riesgo (CR), 0,62 [95% IC, 0,36 a 1,07]; prevalencia, 0 a 88% ketamina; 0 a 94% placebo) o más de 24 h (CR 0,91 [95% IC, 0,74 a 1,12]; 6 a 71% ketamina; 5 a 78% placebo), no efecto de la pregabalina en la prevalencia de cualquier dolor a tres meses (CR 0,88 [95% IC, 0,7 a 1,1]; 4 a 88% pregabalina; 3 a 80% placebo) o seis meses (CR 0,78 [95% IC, 0,47 a 1,28]; 6 a 68% pregabalina; 4 a 69% placebo) cuando es administrada por más de 24 h, y un efecto de la pregabalina en la prevalencia de dolor moderado/severo a tres meses cuando es administrada por más de 24 h (CR 0,47 [95% IC, 0,33 a 0,68]; 0 a 20% pregabalina; 4 a 34% placebo). Sin embargo, los resultados deben ser interpretados con precaución dado el pequeño tamaño muestral de los estudios, distintos tipos de cirugías, dosis, tiempo y método de medición de los resultados en relación a la trayectoria del dolor agudo y el estado del dolor preoperatorio.

Conclusiones: A pesar que el dolor crónico postquirúrgico es un tema importante, muy poco progreso ha ocurrido desde 2013, probablemente secundario a los diseños de los estudios, siendo insuficientes para evaluar las complejidades de este problema multifactorial.

Comentario: Las conclusiones de este estudio no deben ser vistas como la ausencia de efecto benéfico de la terapia

farmacológica en la prevención del dolor crónico postoperatorio, sino más bien como la falta de una evidencia concluyente. Esto probablemente está relacionado por la heterogeneidad y la información incompleta de los estudios. Por lo tanto, se necesitan más estudios, cuidadosamente diseñados, multicéntricos, idealmente con cooperación internacional, pudiendo así mejorar la generalización de los resultados. Aunque tenemos muchas preguntas relacionadas con las estrategias preventivas del dolor crónico posoperatorio, por el momento, el uso de la terapia farmacológica para reducirlo sigue sin tener un sustento sólido y probado en la literatura.

Treatment of Subarachnoid Hemorrhage-associated Delayed Cerebral Ischemia with Milrinone: A Review and Proposal.

Bernier T, Schontz M, Angle M y cols. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2021. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000755 (Tratamiento de la isquemia cerebral tardía asociada a hemorragia subaracnoidea: una Revisión y Propuesta).

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

Introducción: La isquemia cerebral tardía (ICT) post hemorragia subaracnoidea (HSA) aneurismática se asocia a alta morbimortalidad, en algunas series hasta 30 y 15% respectivamente. Dado el traslape temporal con vasoespasmo, durante mucho tiempo que se creyó que la ICT era únicamente secundaria a este, sin embargo, evidencia reciente muestra que su causa puede ser multifactorial (vascular, neural, inflamatoria y metabólica) lo que da pie para buscar nuevas terapias. El uso de bloqueadores de canales de calcio está ampliamente avalado como profilaxis y tratamiento del vasoespasmo en todos los pacientes con HSA. El uso de terapia sistémica con vasodilatadores tiene poca evidencia. Teóricamente el uso de antagonistas de la fosfodiesterasa, como milrinona, tendría un efecto positivo en el manejo de la isquemia dado su efecto dual vasodilatador e inótropo positivo.

Objetivo: Evaluar el uso de milrinona en el tratamiento de la ICT post HSA, enfocado en el uso intrarterial (IA) y endovenoso (EV), así como en la eficacia y seguridad de estas alternativas terapéuticas. Además, se presenta una propuesta de protocolo de uso de milrinona en estos casos.

Método: Se realizó una búsqueda sistemática en base de datos Medline y Embase que incluyó estudios con uso de milrinona en ICT post HSA en humanos y publicados en inglés entre 1945 y 2020. Se definieron los criterios de inclusión y exclusión. Se compararon los desenlaces en tres grupos distintos: manejo inicial con milrinona IA y luego IV, solo uso IV y terapia escalonada.

Resultados: Se incluyeron 6 trabajos (3 con manejo biasado, 2 con solo uso de milrinona IV y 1 con terapia escalonada). El primer grupo incluyó 3 pequeñas series de casos, 43 pacientes en total, en los cuales el uso de milrinona IA mejoró el diámetro arterial y performance neurológica y solo 2 pacien-

tes requirieron apoyo con drogas vasoactivas para soporte hemodinámico. En el segundo grupo, dos series de casos, 165 pacientes en total. El grupo de Montreal Neurological Institute, primero en publicar el uso de milrinona IV para estos casos, mostraron una efectividad de 98% con esta terapia, destacando que de solo 1/88 pacientes requirió angioplastia de rescate, con mejoría de desenlaces neurológicos a mediano y largo plazo. Este grupo si presentó mayores requerimientos de drogas vasoactivas para el control hemodinámico. En el último grupo, las dosis de milrinona IV subieron de 1,25 a 1,75 ug/kg/min previo y post rescate respectivamente y esta dosificación se inició de acuerdo con la categorización radiológica del vasoespasmo. En cuanto a efectos adversos, en estas series no se evidenció mayor incidencia de arritmias, alteraciones electrolíticas ni edema pulmonar tanto en el grupo IA + IV o IV, pero si de aumento de los requerimientos de drogas vasoactivas.

Discusión: De acuerdo con la evidencia disponible, el uso de milrinona IV y IA asociado a IV sería eficiente en el tratamiento de la ICT post HSA aneurismática. Esta terapia sería segura, siendo la hipotensión arterial el evento adverso más frecuente, pero sin repercusiones graves. Si bien esta revisión presenta resultados muy optimistas, la calidad de la evidencia no es la óptima, no habiendo ningún estudio prospectivo y controlado que avale los resultados, lo que abre la puerta a futuros estudios.

Dexamethasone as a ropivacaine adjuvant to pre-emptive incision-site infiltration analgesia in pediatric craniotomy patients: A prospective, multicenter, randomized, doubled-blind, controlled trial. Zhao C, Luo F y cols. Pediatric Anesthesia. 2021; 31:665-675. (Dexametasona como adyuvante a la ropivacaína para analgesia anticipatoria en la infiltración del sitio quirúrgico de craneotomías pediátricas. Un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado).

Revisores: Javiera Benavides T. División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: El dolor posoperatorio es un determinante importante en la atención de los pacientes y su manejo ha mostrado tener efectos directos en la morbilidad perioperatoria. En el subgrupo pediátrico, la evaluación del dolor puede ser más limitada por diversos factores propios de la edad, pero en general la incidencia de dolor post craneotomía se describe entre 17 y 42% dependiendo de las series. El dolor asociado a la incisión quirúrgica, descrito en general como más bien de tipo somático, está mediado principalmente por un componente inflamatorio. En diversas cirugías pediátricas, la asociación entre anestésicos locales y glucocorticoides locales mejora la analgesia. No tenemos evidencia de lo que ocurre en las craneotomías en pacientes pediátricos.

Hipótesis: El uso de infiltración pre-incisional con una combinación de ropivacaína y dexametasona puede otorgar una analgesia superior al uso solo de ropivacaína en el posoperatorio de pacientes pediátricos sometidos a cirugía con craneotomía.

Método: Estudio prospectivo, multicéntrico, doble ciego, aleatorio y controlado (registrado en el sistema Clinical Trials)

que incluyó pacientes programados para neurocirugía por craneotomía con anestesia general, entre el 02 de septiembre de 2019 y el 05 de julio de 2020 en 2 centros chinos. Se definieron los criterios de inclusión, exclusión y compararon pacientes que recibieron una infiltración pre-incisional de una combinación de ropivacaína 0,2% y dexametasona 0,025% versus solo ropivacaína.

Para el análisis estadístico se utilizó el test de Shapiro, t-student, Wilcoxon y chi-cuadrado según correspondiera. El análisis primario se realizó mediante el principio de Intención de tratar modificado. Se consideró $p < 0,05$ como significativa.

Resultados: Se incluyeron 80 pacientes (40 recibieron ropivacaína sola (R) y 40 ropivacaína y dexametasona (RD)). No se encontraron diferencias demográficas ni en factores de riesgo. El desenlace primario midió el dolor posoperatorio mediante a escala de mCHEOPS a las 24 h, siendo éste estadísticamente menor en el grupo RD que en R (2,0 versus 2,9 respectivamente). Posterior a las 24 h, la diferencia no es estadísticamente significativa. Además, el grupo RD recibió menos terapia analgésica de rescate que el grupo R. No hubo diferencias en cuanto al proceso de cicatrización de la herida operatoria ni incidencia de náuseas y vómitos.

Discusión: La combinación RD para la infiltración pre-incisional disminuye en 31% el score de dolor post craneotomía en pacientes pediátricos a las 24 h posoperatorias. Asimismo, la satisfacción por el control del dolor fue significativamente mejor en las primeras 24 h en este grupo. No hubo mayor incidencia de efectos adversos en el grupo RD. Estos resultados concuerdan con lo expuesto en otro grupo de pacientes con la misma combinación. El efecto fue consistente en los subgrupos evaluados.

Comentario: El trabajo cuenta con una buena calidad metodológica y representatividad de la muestra. Sin embargo, existen algunas limitaciones como la falta de evaluación de las concentraciones plasmáticas de los fármacos utilizados y determinación de efecto sistémico de estos. Tampoco se evaluaron otros parámetros más significativos en la calidad de la analgesia en los niños, como son los cambios en la actividad física u otras. Por otra parte, se utilizó la escala de mCHEOPS que no ha sido validada en mayores de 7 años. Sería interesante determinar el efecto más a largo plazo (dolor crónico) y el uso de glucocorticoides de mayor duración.

Peng K, y cols. Rhythmic Change of Cortical Hemodynamic Signals Associated with Ongoing Nociception in Awake and Anesthetized Individuals: An Exploratory Functional Near Infrared Spectroscopy Study. Anesthesiology 2021; 135:877-92. (Cambios rítmicos en señales de hemodinamia cortical y su asociación con nocicepción concomitante en sujetos despiertos e individuos anestesiados: Un estudio exploratorio usando fNIRS.).

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

Este estudio explora cambios hemodinámicos cerebrales asociados a eventos nociceptivos, tanto en voluntarios sanos, como en pacientes bajo anestesia general. Se ha descrito pre-

viamente que cambios hemodinámicos corticales, medidos bajo técnicas funcionales como fRNM y fNIRS, están asociados a procesos de nocicepción. Los autores proponen que la exposición a nocicepción por calor o durante un estímulo estandarizado en cirugía, producirá una disminución en la amplitud de oscilaciones de baja frecuencia en la corteza cerebral, en particular en corteza medial frontopolar.

Utilizaron fNIRS analizando cambios en hemoglobina oxigenada en voluntarios, a quienes se expuso a estímulos térmicos dolorosos e ino cuos. También se realizó estudio de pacientes en cirugía electiva de rodilla bajo anestesia general y en algunos casos se añadió un bloqueo regional. Se realizó un análisis por bandas de señales lentas (divididas en sub-bandas para optimizar análisis), separadas por electrodos de fNIRS, colocados en la corteza frontopolar (ambos grupos) y además en la corteza somatosensorial primaria contralateral (grupo voluntarios).

En voluntarios se observó reducción en poder fraccional de sub-bandas (banda 5) en la corteza frontopolar (electrodos C5-C8) ante estímulo doloroso térmico. Estos cambios revirtieron rápidamente posterior al estímulo, tomando valores similares a reposo y estímulo térmico no doloroso. No hubo hallazgos significativos en análisis de datos obtenidos de la corteza soma-

tosensorial.

En pacientes se observó reducción en poder fraccional de sub-bandas (banda 5 y banda 4) en corteza frontopolar, con diferencias entre pacientes con y sin bloqueo, en electrodo C3, ante estímulo inicial de remoción de tejidos blandos.

Comentario: Pruebas funcionales como fNIRS pudieran entregar nueva información de nocicepción bajo anestesia general, abriendo camino a potenciales nuevos marcadores de nocicepción intraoperatoria. La alta resolución temporal de éste método permitiría adoptar conductas rápidas y dinámicas para manejar nocicepción. Sin embargo, falta caracterizar roles concomitantes en cirugía, como la influencia de la macrohemodinamia en los cambios microhemodinámicos observados, y si el uso de estos métodos disminuiría efectivamente el consumo de opioides intra o postoperatorios, así como otros resultados a largo plazo. La alta tasa de pérdida de seguimiento de pacientes durante el estudio, por problemas técnicos, pareciera ser una gran limitante de estas pruebas funcionales. Este estudio aporta nuevas herramientas en el desarrollo y en la comprensión de fenómenos nociceptivos en pabellón; el uso de fNIRS muestra potencialidad para ser adaptado a la práctica clínica en el futuro.