

DOI: 10.25237/revchilanestv5130121642

Helene Beloeil, Matthias Garot, Gilles Lebuffe y cols. Balanced Opioid-free Anesthesia with Dexmedetomidine versus Balanced Anesthesia with Remifentanil for Major or Intermediate Noncardiac Surgery. The Postoperative and Opioid-free Anesthesia (POFA) Randomized Clinical Trial. *Anesthesiology* 2021; 134:541-51. (Anestesia balanceada sin opioides con dexmedetomidina *versus* anestesia balanceada con remifentanilo para cirugía no cardíaca mayor o intermedia).

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

Introducción: La Anestesia Libre de Opioides (OFA) es una técnica cada vez más popular entre los anestesiólogos, a pesar de la falta de evidencia que sustente su uso. La OFA consiste en reemplazar los opioides por varios fármacos, entre ellos, anestésicos locales sumados a ketamina, óxido nitroso, magnesio y gabapentinoides entre otros. Los que defienden su uso refieren que los beneficios de la OFA serían la disminución del riesgo de depresión respiratoria, prevención del dolor crónico, mayor eficacia de los opioides administrados posoperatoriamente, disminución de la incidencia de náuseas y vómitos post operatorios (PONV), prurito, estreñimiento, retención urinaria, inmunosupresión y disfunción del sueño. Sin embargo, hasta ahora no hay evidencia de alto nivel para apoyar esta afirmación.

Hipótesis: La OFA con dexmedetomidina mejoraría los resultados posoperatorios al disminuir eventos adversos posoperatorios relacionados con opioides en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca mayor o intermedia, en comparación con una anestesia con remifentanilo y morfina.

Métodos: Estudio prospectivo de grupos paralelos, ciego, aleatorizado, controlado y multicéntrico en 10 hospitales de Francia. Pacientes mayores de 18 años agendados para cirugía intermedia o mayor aleatorizados a remifentanilo intraoperatorio más morfina (grupo remifentanilo) o dexmedetomidina (grupo sin opioides). Todos los pacientes recibieron propofol intraoperatorio, desflurano, dexametasona, infusión de lidocaína, infusión de ketamina, bloqueo neuromuscular e infusión post operatoria de lidocaína, paracetamol, nefopam y morfina controlada por el paciente. Los desenlaces primarios fueron la medición en el posoperatorio de eventos adversos relacionados con opioides dentro de las primeras 48 h después de la extubación traqueal (hipoxemia, íleo y disfunción cognitiva posoperatoria). Los desenlaces secundarios fueron episodios de dolor posoperatorio, consumo de opioides durante las 48 h posteriores a la cirugía, tiempo de extubación traqueal, tiempo en la unidad de recuperación (UPO) y PONV.

Resultados: El estudio se detuvo antes de tiempo debido a cinco casos de bradicardia grave en el grupo dexmedetomidina. El desenlace primario ocurrió en 122 de 156 (78%) de pacientes del grupo dexmedetomidina en comparación con 105 de 156 (67%) del grupo remifentanilo (RR 1,16; IC 95%, 1,01 a 1,33; P = 0,031). Se produjo hipoxemia 110 de 152 (72%) del grupo dexmedetomidina y 94 de 155 (61%) de los pacientes del grupo remifentanilo (RR 1,19; IC del 95%, 1,02 a 1,40; P

= 0,030). No hubo diferencias en íleo o disfunción cognitiva. El consumo de morfina posoperatoria acumulada de 0 a 48 h (11 mg *versus* 6 mg) y PONV (37% *versus* 24%) fueron menores en el grupo de dexmedetomidina. El tiempo de extubación traqueal fue mayor en el grupo de dexmedetomidina al igual que el tiempo en la UPO.

Conclusión: Este estudio rechazó la hipótesis de que la anestesia sin opioides con dexmedetomidina en comparación con remifentanilo, daría lugar a menos eventos adversos posoperatorios relacionados con opioides. Por el contrario, resultó en una mayor incidencia de eventos adversos graves, especialmente hipoxemia y bradicardia.

Comentario: En mi opinión este artículo tiene varias limitaciones, entre las más importantes destaco que ambos grupos se usaran coadyuvantes (ketamina y lidocaína), y que por falta de monitores de nocicepción y profundidad de anestesia, la dosis de dexmedetomidina fue guiada por la frecuencia cardíaca del paciente, lo que podría haber dado lugar a dosis más altas y efectos secundarios como sedación y bradicardia, lo que finalmente llevó a la interrupción prematura del estudio. A pesar de no ser un artículo sólido en su conjunto, creo que aborda un tema de bastante interés como es la OFA. Muchas veces en nuestra práctica anestésica nos vemos enfrentados a modas, que no tienen ninguna validez científica por detrás, usamos técnicas que al final no sabemos si son más perjudiciales que beneficiosas para nuestros pacientes. A mi parecer esto es lo que ocurre con la OFA, en donde se usa un cocktail aterrador de medicamentos, en que desconocemos si hay algún grado de interacción farmacológica entre ellas. Muchas de las dosis utilizadas no demuestran su beneficio. Los opioides a mi juicio siguen siendo un excelente aliado en la anestesia y en el manejo del dolor. Sus efectos adversos cuando se usan en forma adecuada son en realidad, despreciables. No quiero decir que no hay cabida anestésica para esta técnica, pero debemos tener más evidencia sólida de sus ventajas y saber cuales son los sujetos que realmente se beneficiarán de su uso.

Coeckelenbergh S, Stefano D, y cols. Effect of dexmedetomidine on Nociception Level Index-guided remifentanil antinociception: A randomized controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2020; 37: 1-10. (Efecto de dexmedetomidina en antinocicepción por remifentanil guiada por un índice de nocicepción: Ensayo clínico aleatorizado).

Revisor Antonia I. Cárdenas. División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: La antinocicepción se mantiene como un desafío en la medicina perioperatoria, donde el manejo con opioides es fundamental, pero se ha visto asociado a efectos adversos incluyendo alteraciones somatosensoriales como la hiperalgesia. Son alternativas, el uso de estrategias ahorradoras de opioides o analgesia ajustada al paciente par evitar sobredosificación. La nocicepción genera una respuesta simpática que

puede ser monitorizada por índices, como el Índice de Nocicepción (iNOL), pudiendo tener mejor sensibilidad que la evaluación clínica. Se considera un nivel adecuado de nocicepción un iNOL entre 10-25 en un paciente anestesiado.

La dexmedetomidina (DEX) es un potente agonista alfa 2 con efectos anestésicos y ahorradores de opioides. Estudios previos han evaluado su uso en antinocicepción guiada por indicadores clínicos como frecuencia cardíaca, presión arterial y EEG cortical, con limitaciones.

Objetivos: El objetivo primario fue determinar si los efectos antinociceptivos de una infusión continua de bajas dosis de DEX afectan los requerimientos intraoperatorios de remifentanil administrado según el iNOL, sin aumentar los efectos adversos asociados a DEX. Los objetivos secundarios incluyeron efectos en el requerimiento de propofol y desenlaces postoperatorios como nivel de dolor, consumo de morfina y efectos adversos asociados a opioides.

Métodos: Estudio realizado en 2 centros, prospectivo, doble ciego, con aleatorización 1:1 en bloques. Se incluyeron 58 pacientes ASA I y II, sometidos a cirugía maxilo o cervicofacial y anestesia con TCI de propofol y remifentanil. Fueron separados en 2 grupos, que recibían DEX o solución salina (SS) a igual volumen de infusión. En el grupo DEX se administró una dosis de 1,2 ug/kg/h los primeros 30 minutos, seguido por 0,6 ug/kg/h. Ambas infusiones eran suspendidas 30 minutos previo al fin de la cirugía. El resto del manejo anestésico fue estandarizado. Se evaluó el requerimiento intraoperatorio de remifentanil para mantener iNOL entre 10-25, dosis requeridas de propofol para un EEG frontal (BIS) entre 40-60, variables cardiovasculares en el intraoperatorio y postoperatorio, junto con consumo de morfina en el postoperatorio y efectos adversos (EA) asociados.

Resultados: En el grupo DEX la concentración en sitio efecto de remifentanil ($3,96 \pm 19,5$ vs $4,42 \pm 2,04$ ng/ml; $P = 0,0024$) y propofol ($2,78 \pm 1,36$ vs $3,06 \pm 1,29$ ug/ml; $P = 0,0046$) fue inferior a los 30 minutos post-incisión quirúrgica y se mantuvo durante la cirugía. Al evaluar como tasa de infusión, el efecto se hizo significativo a las 2 horas post-incisión. No se observaron diferencias en nivel de dolor ni EA asociados a opioides. El estudio fue suspendido tras el análisis interino ya que se había encontrado una diferencia significativa sobre el objetivo primario en ambos grupos.

Discusión: Se observó una disminución de los requerimientos intraoperatorios de remifentanil tras la infusión de DEX, que puede ser secundario a un efecto sinérgico de esta en la antinocicepción e hipnosis, junto con su efecto simpaticolítico. El uso combinado del iNOL y EEG frontal puede medir los efectos hipnóticos y ahorradores de opioides de DEX durante una anestesia con TCI de remifentanil y propofol.

Comentario: El objetivar la nocicepción mediante índices permite optimizar el manejo perioperatorio de los pacientes, logrando un mejor tiempo de respuesta ante eventos nociceptivos. Estos han sido estudiados principalmente junto al uso de opioides, aunque no de coadyuvantes. En particular, es esperable que el uso de DEX genere una disminución en los requerimientos de opioides en este estudio, sin embargo, este podría ser tanto por su efecto antinociceptivo como por su efecto simpaticolítico, lo cual podría ser un factor confundente. Dado las características de la droga estudiada, es difícil de distinguir, pues la medición de parámetros inflamatorios y productos de catecolaminas probablemente tengan el mismo problema. Una

manera de diferenciarlo podría ser la profundización de la evaluación posoperatoria, en búsqueda de fenómenos de sensibilización y si estos se diferencian en el grupo DEX.

Neuman, M. D. y cols. Spinal Anesthesia or General Anesthesia for Hip Surgery in Older Adults. New Engl J Med (octubre 2021) doi:10.1056/nejmoa2113514. (Anestesia espinal o general para cirugía de cadera en el paciente adulto mayor).

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

Introducción: Desde hace décadas ha sido un área de interés y se han realizado varios estudios respecto a anestesia espinal vs. general para cirugía de fractura de cadera, sobre todo considerando pacientes de edad avanzada con múltiples patologías. Algunos estudios observacionales mostraban menor mortalidad, delirio, complicaciones médicas y estadía hospitalaria en pacientes sometidos a anestesia neuroaxial. Varios estudios clínicos aleatorizados muestran evidencia contradictoria.

Objetivo: Muerte o inhabilidad para caminar 3 metros a través de una pieza de forma independiente o con ayuda de un bastón, pero sin la ayuda de una persona a los 60 días post aleatorización (incluyen muerte para evitar sesgo sobrevivencia). Objetivos secundarios son: muerte a los 60 días, nueva inhabilidad para caminar 3 metros a los 60 días, delirium (3D-CAM) y tiempo de hospitalización en días desde aleatorización.

Materiales y Métodos: Estudio multicéntrico y pragmático en 46 Hospitales en EEUU y Canadá. Aleatorizado en proporción 1:1, con bloques permutados, estratificados por sexo, hospital y tipo de fractura y manejados por un software online de manera central. Tamaño muestral 1.600 pacientes para un poder 80% y detectar riesgo relativo (RR) de 0,78 en el desenlace primario. Análisis según intención de tratar. Manejo anestésico fue a criterio de cada anestesiólogo y centro: anestesia espinal con dosis única de anestésico local y sedación para OAAS 2-5. Permitido cross-over a anestesia general si ameritaba la situación clínica. Anestesia general con opioides y halogenados (no TIVA).

Resultados: Un total de 1.600 pacientes reclutados, 795 asignados a grupo espinal y 805 al grupo anestesia general. Edad promedio de 78 años y 67% fueron mujeres. 666 pacientes (83%) asignados al grupo espinal y 769 pacientes (95%) asignados al grupo general recibieron plan anestésico asignado. Desenlace primario ocurrió en 18,5% de grupo espinal y 18,0% de grupo anestesia general (RR: 1,03; IC 95% 0,84 a 1,27, $p = 0,83$). Desenlaces secundarios: inhabilidad para caminar a los 60 días ocurrió en 15,2% y 14,4% respectivamente (RR: 1,06 IC 95% 0,82 a 1,36); muerte a los 60 días: 3,9% y 4,1% respectivamente (RR: 0,97 IC 95% 0,59 a 1,57) y delirium: 20,5% y 19,7% respectivamente (RR: 1,04 IC 95% 0,84 a 1,30). Sin diferencias en cuanto a estadía hospitalaria.

Conclusiones: La anestesia espinal para cirugía de fractura de cadera en pacientes de edad avanzada no fue superior a la anestesia general respecto a sobrevida y deambulacion a los 60 días. La incidencia de delirium posoperatorio fue similar en ambos grupos, al igual que la estadía hospitalaria.

Comentario: Es un trabajo multicéntrico de gran envergadura.

dura, publicado en una de las revistas médicas de mayor factor de impacto a nivel mundial. Impresiona, eso sí, la gran cantidad de "missing-data", lo cual podría haber impactado en el análisis de desenlaces. Cross-over de pacientes del grupo de anestesia espinal hacia el grupo de anestesia general podría haber influido en no encontrar diferencias. Al ser un estudio pragmático la sedación era sin restricciones y eso también podría haber limitado la habilidad para encontrar diferencias. Presentación de los datos, metodología y estadística de primer nivel. Es un trabajo que viene a aportar evidencia en aspectos no evaluados y de alto impacto para familiares y pacientes en el posoperatorio que inciden directamente con la satisfacción usuaria y calidad de vida.

Evered, L. A. y cols. Anaesthetic depth and delirium after major surgery: a randomised clinical trial. Brit J Anaesth (2021) doi:10.1016/j.bja.2021.07.021. (Profundidad anestésica y delirio después de una cirugía mayor: un estudio aleatorizado).

Revisor: Dr. Ignacio Cortínez. División de Anestesiología, Facultad de Medicina, P. Universidad Católica de Chile.

Antecedentes: El delirio posoperatorio (POD) es una complicación grave de la cirugía asociada a deterioro cognitivo a largo plazo, hospitalización prolongada y mortalidad. Este estudio tuvo como objetivo determinar si mantener un índice bispectral (BIS) de 50 (anestesia ligera) se asoció con una menor incidencia de POD que un BIS objetivo de 35 (anestesia profunda).

Métodos: Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado de 655 pacientes adultos de 60 años o más programados para someterse a una cirugía mayor de al menos 2 horas en ocho centros

en tres países. Se evaluó el delirio durante 5 días después de la operación utilizando el método de evaluación de confusión de 3 minutos (3D-CAM) o CAM-ICU. El estado cognitivo se evaluó con el "Mini-Mental State" al inicio y al alta y la puntuación abreviada de la prueba mental (AMTS) a los 30 días y 1 año. Los pacientes fueron asignados a anestesia ligera o profunda. El resultado primario fue la presencia de POD en cualquiera de los primeros 5 días posoperatorios. Medidas de resultado secundarias incluyó mortalidad al 1 año, deterioro cognitivo al alta, deterioro cognitivo a los 30 días y 1 año, ingreso no planificado a UCI, tiempo de estancia y tiempo en supresión de estallidos (burst suppression) electroencefalográfico.

Resultados: La incidencia de POD en el grupo BIS 50 fue de 19% y en el grupo BIS 35: 28% (OR: 0,58 [IC95%: 0,38-0,88]; P = 0,01). Al cabo de 1 año, los del grupo BIS 50 demostraron una mejor función cognitiva que los del grupo BIS 35 (9% vs 20%; P < 0,001).

Conclusiones: Entre los pacientes sometidos a cirugía mayor, la anestesia ligera redujo el riesgo de POD y deterioro cognitivo al año.

Comentarios: Muy buen estudio multicéntrico, aleatorizado, con un buen número de pacientes mayores de 60 años sometidos a cirugía mayor con anestesia general. Este estudio corresponde a un subanálisis del estudio BALANCED realizado por mismos autores anteriormente. La pregunta es clara y relevante en anestesia. Su metodología es adecuada para aclarar la pregunta planteada y el resultado es clínicamente relevante y creíble. La conclusión de mejor resultado cognitivo al usar anestesia ligera (objetivo de BIS 50) vs anestesia profunda (BIS objetivo 35) está bien soportada en los resultados obtenidos. Obviamente el POD es un problema multifactorial y esta intervención por sí sola no es suficiente para una adecuada prevención y manejo de estos pacientes de mayor riesgo.