

DOI: 10.25237/revchilanestv5211111637

D'Souza RS, Warner MA, Olatoye OO y cols. Perioperative Opioid Consumption and Clinical Outcomes in Surgical Patients With a Pre-existing Opioid-Based Intrathecal Drug Delivery System. *Anesth Analg.* 2022 Jan 1;134(1):35-43. doi: 10.1213/ANE.0000000000005662. (Consumo perioperatorio de opioides y resultados clínicos en pacientes quirúrgicos con un sistema preexistente de administración intratecal de fármacos en base a opioides).

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

Introducción: El sistema de administración intratecal de fármacos se ha utilizado por más de 3 décadas para el tratamiento del dolor oncológico, no oncológico y la espasticidad. Su uso es cada vez más frecuente en centros especializados para el manejo del dolor. Este sistema consiste en una bomba implantada, programable y alimentada por una batería, que administra fármacos en el espacio intratecal (IT) en dosis significativamente menores que la ruta oral o endovenosa.

En la actualidad no hay un consenso de cómo manejar a estos pacientes cuando son sometidos a cirugía. Es por ello, que nuevos estudios ayudarían a los servicios de cirugía, anestesia y dolor agudo sobre qué resultados son esperables en estos pacientes y que cosas podemos optimizar en el perioperatorio.

Objetivo: Determinar el consumo de opioides en el intraoperatorio y en la unidad de recuperación. Como desenlace secundario se buscó el consumo de opioides a las 24 y 72 horas post alta de la unidad de recuperación.

Hipótesis: Aquellos usuarios de una bomba intratecal (BIT) presentarían mayor consumo de opioides, tasa de depresión respiratoria y un aumento de la utilización del servicio de dolor agudo.

Método: Estudio unicéntrico de cohorte retrospectivo, realizado en la Clínica Mayo, EEUU. Se compararon usuarios de BIT basada en opioides *versus* controles, sometidos a cirugía bajo anestesia general en proporción 1:2. Se utilizaron análisis de regresión multivariable para evaluar las diferencias en el consumo perioperatorio acumulativo de opioides (intraoperatorio y en unidad de recuperación) y el consumo de opioides durante las primeras 24 y 72 horas posoperatorias. Otros resultados clínicos postoperatorios evaluados fueron: los requerimientos crecientes de oxígeno, administración de naloxona, discrepancia entre sedación/dolor y consulta al servicio de dolor agudo.

Resultados: Se incluyeron 321 cirugías, 112 con pacientes usuarios de BIT y 209 controles. Los pacientes con BIT tuvieron un mayor consumo perioperatorio de opioides (mediana [IQR] miligramos orales equivalentes de morfina) de 110 mg [60-163] vs 93 mg [IQR, 53-142]; incremento multiplicativo ajustado de 1,28 [intervalo de confianza del 95% (IC 95%), 1,03-1,59]; $p = 0,026$). Además, los pacientes usuarios de BIT tuvieron un mayor consumo de opioides en las primeras 24 y 72 horas postoperatorias (aumentos multiplicativos de 2,23 [IC 95%, 1,36-3,63], $p = 0,001$ y 2,46 [IC 95%, 1,41-4,32], $p = 0,002$, respectivamente). No hubo diferencias significativas en

los requerimientos de oxígeno posoperatorio, administración de naloxona o discrepancia entre sedación/dolor. La consulta al servicio de dolor agudo fue más frecuente en pacientes con BIT (51,8 % frente a 6,2%; $p < 0,001$).

Conclusión: Aquellos pacientes usuarios de BIT recibieron más opioides perioperatorios y consultas al servicio de dolor postoperatorio en comparación con los controles. No hubo diferencias significativas en los resultados de seguridad clínica, lo que sugiere tolerancia a dosis más altas de opioides. Se necesitan más estudios para optimizar el manejo perioperatorio de los usuarios de BIT.

Comentario: Este estudio evalúa de forma retrospectiva un número limitado de pacientes y variables afectando su utilidad. Casi tres cuartos de los usuarios de una BIT tenían programado una infusión de opioides y el cuarto restante tenía infusión más bolos. En el grupo BIT, 65% tenía uno o más coadyuvantes (anestésicos locales, ziconotide y clonidina), 28% exclusivamente opioides y en 7% esta información era desconocida.

Además, no se compararon pacientes con similares dosis preoperatorias de opioides orales. El 60% de los pacientes del grupo BIT consumían opioides orales pudiendo afectar la aparición de eventos adversos respiratorios. En el grupo BIT no se consideraron los opioides suministrados a través de la bomba como parte de la dosis total perioperatoria. Otra limitación muy importante es que en ninguno de los grupos se evaluó la utilización real de opioides sino que solo se verificó la disponibilidad de las recetas de estos fármacos. Para el cálculo del consumo total de opioides, los autores tampoco agregaron el aumento de dosis de opioides intratecales en el posoperatorio. Por lo tanto, es incierto si el grupo BIT requirió un aumento de los opioides posoperatorios. Aun así se mantuvo una baja tasa de eventos adversos respiratorios.

Finalmente, se asevera que los pacientes con BIT consumieron más opioides en el perioperatorio, siendo esto difícil de comprobar dado el uso de opioides orales preoperatorios, falta de uniformidad de las soluciones utilizadas en la BIT y de las modificaciones de las dosis intratecales no cuantificadas en el perioperatorio. El mayor uso posoperatorio de opioides en los usuarios de BIT podría explicarse por el consumo preoperatorio oral de opioides y no necesariamente por los opioides administrados por la BIT.

Debido a las variables que limitan los resultados de este trabajo, los autores destacan la necesidad de futuros estudios, esta vez prospectivos, que en conjunto con el desarrollo de consensos, van a ayudarnos a guiar el manejo perioperatorio de pacientes usuarios de BIT basada en opioides.

Clonidine versus Midazolam Premedication and Postoperative Negative Behavioral Changes in Younger Children: A Randomized Controlled Trial. Zickerman, C, Hult, A, Hedlund, L y cols. *Anesth Analg* 2022, 135:307-15i, DOI: 10.1213/ANE.0000000000005915. (Premedicación con clonidina *versus* midazolam y cambios conductuales negativos postoperatorios: Un ensayo clínico aleatorizado).

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

Introducción: Los cambios de conductuales negativos postoperatorios (NBCs) son comunes en niños que se someten a cirugía, sin embargo, el riesgo de desarrollarlos disminuye con el uso de premedicación. Midazolam ha sido por muchos años la droga estándar para premedicar a infantes que ingresan a pabellón. A pesar de esto, han surgido otras drogas para este fin. Más recientemente se ha popularizado el uso de clonidina, un agonista alfa 2, como agente con cualidades analgésicas y sedantes previo a la anestesia. Hipótesis: clonidina es superior a midazolam para evitar nuevos NBCs en niños medido con el cuestionario conductual post hospital (PHBQ).

Métodos: Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado y ciego que incluyó 115 niños entre 24 a 95 meses y a sus padres. Los pacientes se sometieron a cirugías otorrinolaringológicas ambulatorias. Los participantes reclutados fueron asignados aleatoriamente a premedicación con midazolam oral 0,5 mg/kg o clonidina 4 ug/kg y luego anestesia por protocolo. Posteriormente en el domicilio, se solicitó a los padres completar la encuesta PHBQ para determinar la presencia de NBCs a la semana, al mes y los 6 meses postquirúrgicos. La ansiedad preoperatoria fue evaluada como desenlace secundario utilizando la escala modificada de ansiedad preoperatoria de Yale (MYPAS).

Resultados: Desenlace primario: no se observaron diferencias en la aparición de NBCs entre los grupos de tratamiento con clonidina comparado con midazolam (12/59 o 20% vs 7/56 o 13%, respectivamente, *odds ratio* 1,39, intervalo de confianza 95%, 0,75-2,58; $p = 0,32$). Para el desenlace secundario se obtuvo un nivel de ansiedad mayor en el grupo clonidina en comparación con el grupo midazolam (mYPAS > 30, 43/59 o 71% vs 12/56 o 21%, respectivamente; $p < 0,001$).

Comentario. Este ensayo clínico aleatorizado no encontró diferencias clínica o estadísticamente significativas en relación al desenlace primario, rechazando así su hipótesis que clonidina sería superior a midazolam en cuanto a NBCs. Sin embargo, se hallaron diferencias significativas en relación con la ansiedad preoperatoria en favor de midazolam. Si bien no se explicitan las causas que explicarían estas diferencias, se podría suponer que estarían determinadas por cambios en la velocidad de absorción o un mayor poder sedante del midazolam, en relación con clonidina, cuyo efecto primordial además de sedar, es la analgesia. De este modo es posible concluir que, si bien ambas drogas cumplen un rol relevante en mejorar la experiencia quirúrgica previniendo los NBCs, midazolam sigue siendo la droga de elección en cuanto a disminuir la ansiedad preoperatoria en pediatría.

McDonagh, F. y cols. Carbetocin vs. oxytocin at elective caesarean delivery: a double blind, randomised, controlled, non inferiority trial of low and high dose regimens. Anaesthesia 2022; 77: 892-900. (Carbetocina vs oxitocina en cesárea electiva: un estudio doble ciego, aleatorio, controlado de no-inferioridad, de regímenes de baja y alta dosis).

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

Introducción: La carbetocina (C) o la oxitocina (O) se administran de forma rutinaria como fármacos uterotónicos de primera línea post cesárea para prevenir la hemorragia posparto. Las dosis bajas pueden ser tan efectivas como las dosis altas con una reducción potencial de los efectos adversos.

Objetivo: Determinar si las bajas dosis de C y O son al menos tan efectivas como las dosis altas, para prevenir atonía uterina y hemorragia post parto.

Métodos: Estudio controlado de no-inferioridad, en pacientes de bajo riesgo de sangrado que se sometieron a cesárea electiva bajo anestesia espinal. Se aleatorizaron a 4 grupos: carbetocina 20 ug + infusión placebo; carbetocina 100 ug + infusión placebo; oxitocina 0,5 UI en bolo + infusión 40 UI/hr; y oxitocina 5 UI en bolo + infusión 40 UI/h, IV post nacimiento. El obstetra evaluó el tono uterino 2, 5 y 10 minutos después de la administración del fármaco con una EVA de 11 puntos (0 = átono, 10 = tono excelente). El desenlace primario fue el tono uterino a los 2 minutos. El margen de no inferioridad preespecificado fue de 1,2 puntos en la escala de tono. Los resultados secundarios incluyeron tono uterino a los 5 y 10 minutos, uso de uterotónicos adicionales, sangrado y efectos adversos.

Resultados: Se estudiaron 277 pacientes. Las dosis bajas de C y O fueron no-inferiores a las altas dosis en ninguno de los momentos evaluados. El uso de uterotónicos adicionales, el sangrado y los efectos adversos fueron similares en todos los grupos.

Conclusiones: En pacientes sanas con bajo riesgo de atonía uterina después de una cesárea electiva, la oxitocina y la carbetocina en dosis bajas pueden ser suficientes para lograr un tono uterino adecuado.

Comentario: Este es un estudio clínico realizado en dos centros en Ontario, Canadá, de un grupo con vasta experiencia en investigación de laboratorio y clínico, que han publicado múltiples estudios sobre el uso de uterotónicos. Si bien hay algunas limitaciones, está bien realizado y tiene resultados creíbles, en consonancia con la evidencia hasta acá acumulada sobre la profilaxis de atonía uterina post cesárea. Los autores utilizaron una estrategia de estudio creativa que respalda su línea de trabajo.