

24

Revisiones Bibliográficas

Revista El Dolor 56

24-30; 2011

Rol de la Administración de Bajas Dosis de Ketamina para el Manejo del Dolor Agudo Postoperatorio

Role of Administration of Low Doses of Ketamine for Postoperative Acute Pain Management

*Contreras-Domínguez, Víctor MSc, Ph D, MBA 1, 2, Soto R., César 3, Carbonell-Bellolio, Paulina MBA 2, 4*

## Resumen

El tratamiento inadecuado del dolor agudo postoperatorio se asocia a un incremento de la morbilidad peri operatoria, por lo que es necesario poner especial énfasis en el óptimo manejo de la analgesia postoperatoria. En este contexto, la ketamina puede jugar un rol de especial interés. El principal sitio de acción de la ketamina es a nivel de las proyecciones tálamo neocorticales, deprimiendo selectivamente la función neuronal. Diversos son los estudios que han demostrado la efectividad de la administración de pequeñas dosis de ketamina, como dosis única endovenosa, para el manejo del dolor postoperatorio, obteniendo una disminución importante en el consumo de opiáceos, con los respectivos beneficios que esto conlleva y sin un aumento de los efectos secundarios. Hasta la hora, pese a los hallazgos positivos, la evidencia es un tanto controversial, por lo que es necesario un mayor número de estudios para evaluar efectivamente su rol en la terapia analgésica del paciente post operado.

**Palabras claves:** Ketamina, dolor postoperatorio, analgesia postoperatoria, estrategia analgésica.

## Summary

Inappropriate treatment of postoperative acute pain is associated with an increase in perioperative morbidity, for which it is necessary to achieve special emphasis on the optimal management of postoperative analgesia. Ketamine can play a role of particular interest. The main site of action of ketamine is in the thalamus neo cortical projections, selectively depressing the neural function. Several studies have shown the effectiveness of the administration of small doses of ketamine, as a single intravenous dose, for the management of postoperative pain, obtaining a reduction in the consumption of opiates, with the respective benefits and without an increase in side effects. Until now, despite the positive findings, the evidence is somewhat controversial, with the need of further studies to effectively assess its role in the postoperative analgesic therapy.

**Keywords:** Ketamine, postoperative pain, postoperative analgesia, analgesic strategy.

1. *Profesor asociado de anestesiología, Universidad*

*de Concepción, CHILE.*

1. *Medico Anestesiólogo, Hospital Clínico Regional*

*de Concepción, CHILE*

1. *Residente de Anestesiología, Universidad de*

*Concepción, CHILE.*

1. *Médico Anestesiólogo Hospital Traumatológico*

*de Concepción, CHILE.*

# Introducción

Una de las preguntas más comunes formuladas por los pacientes durante el pre-operatorio se refiere a la cantidad de dolor que se experimentará después de la cirugía. El dolor agudo postoperatorio (DAPO) mal tratado se asocia a mayor incidencia de complicaciones y resultados clínicos negativos, tales como reducción de la capacidad vital y ventilación alveolar, neumonía, taquicardia, hipertensión, isquemia miocárdica, transición a dolor crónico, mala cicatrización de heridas e insomnio. El DAPO constituye una de las 3 primeras causas de retraso en el alta de pacientes que se someten a cirugía ambulatoria. Es por esto que en las últimas décadas se ha puesto especial énfasis en lograr un adecuado control analgésico luego de una cirugía. Una buena analgesia post operatoria permite una movilización precoz y claramente una mejoría en el bienestar del paciente (1).

La ketamina (KET), un fármaco anestésico clásico, escasamente utilizado en la actualidad para inducir o mantener anestesia, ha resultado ser un fármaco de especial interés, con una creciente indicación como analgésico para el tratamiento del dolor agudo. La KET es un anestésico disociativo, que actúa como antagonista competitivo de la Fenciclidina, por el receptor excitatorio del Glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) (2). Su efecto clínico se debe, en su mayor parte, a la interacción con este receptor, aunque presenta otros efectos que derivan de su interacción con receptores de tipo colinérgico (nicotínico y muscarínico),

monoaminérgico y opioide, así como por su interacción con canales de calcio y sodio.

El estudio del rol de la KET en el manejo del DAPO y dolor crónico (DC) ha venido en auge en la última década. Se trata de un fármaco neuromodulador, con un mecanismo de acción múltiple, que puede aportar interesantes beneficios en casos de dolor intratable, en particular de tipo neuropático y que, a dosis sub anestésicas, puede ser administrado con un elevado perfil de seguridad y escasos efectos adversos.

La realización de numerosos estudios randomizados, controlados, doble ciego, han puesto de manifiesto su utilidad como ahorrador de opioides, como coanalgésico en anestesia local y regional, así como en el tratamiento preventivo de situaciones de DAPO. A pesar de que los datos que ofrecen dichos estudios no son del todo concluyentes en cuanto a eficacia y seguridad a largo plazo, parece claro que la KET, un anestésico clásico, debe continuar presente (o ser incluida) en las guías de farmacoterapeútica de los hospitales, para su uso como anestésico, analgésico o sedante en procedimientos especiales, ya que podría aportar interesantes beneficios aún por estudiar.

# Mecanismo de Acción en Dolor Agudo

El principal sitio de acción de la KET a nivel del sistema nervioso central (SNC) pareciese ser a nivel del sistema de proyección tálamo neo cortical. La KET deprime selectivamente la función neuronal en partes del córtex (sobre todo en áreas de asociación) y tálamo, mientras que al mismo tiempo, estimula partes del sistema límbico, incluyendo el hipocampo; esto crea lo que se ha denominado una desorganización funcional de vías no específicas en el mesencéfalo y áreas talámicas. También existe evidencia en relación a que la KET deprime la transmisión de impulsos en la formación reticular medular media, importante en la transmisión de los componentes afectivos-emocionales de la nocicepción, desde la médula espinal hasta los centros cerebrales superiores (3). De ahí que al hablar de “anestesia disociativa” producida por la KET, se esté haciendo referencia a dos aspectos:

i) por un lado, al sentido clínico de la disociación del paciente con el medio, diferente al de otros anestésicos y, ii) por otro, a la disociación electrofisiológica entre el tálamo y el sistema límbico (4). Hay evidencia de que la KET ocupa los receptores opioides en el cerebro y en la médula espinal (5), lo que pudiese explicar algunos de sus efectos analgésicos. Así mismo, se ha demostrado que el enantiómero S de la KET tiene actividad sobre el receptor mu (µ), de ahí, entonces, parte de su efecto analgésico (6). La interacción con el receptor NMDA mediaría la acción anestésica general, al igual que algunas de sus acciones analgésicas. El efecto analgésico a nivel espinal parece deberse a una inhibición de la actividad neuronal del asta dorsal.

# Ketamina y Tratamiento del Dolor

El SNC desempeña un papel crucial en la percepción del dolor. El dolor es una experiencia compleja que va más allá de la transducción de estímulos nocivos, pues posee dimensiones sensoriales/discriminativas y emocionales/afectivas. El dolor es definido como una experiencia subjetiva, y por ende, su medición objetiva es difícil y poco frecuente. La analgesia se define de un modo muy simple, como la reducción de este fenómeno subjetivo (7).

Las imágenes poseen un potencial interesante para diferenciar esta subjetividad y pueden medir objetivamente el proceso nociceptivo en el cerebro. La tomografía por emisión de

positrones (PET) y la resonancia nuclear magnética funcional (RNMf) han sido utilizadas para diseñar una “plantilla del dolor”; es decir, una verdadera red de localizaciones en el cerebro, las que se activan en respuesta a estímulos nociceptivos. Estos estudios han confirmado que las zonas más habitualmente estimuladas residen en el tálamo, corteza II/ínsula, corteza anterior cingulada y corteza sensorial primaria. Se ha podido comprobar que la KET posee un efecto analgésico en múltiples localizaciones del SNC, no sólo a nivel cortical sino también a nivel de médula espinal (8).

Las imágenes correspondientes a ambas localizaciones, cerebro y médula, deben ser separadas para poder discriminar la contribución relativa de los efectos de la KET sobre las diferentes localizaciones. Sin embargo, parece claro que amplios y medibles descensos en la activación ante estímulos dolorosos acontecen en el cerebro y son variables, cuando examinamos diversas localizaciones donde se procesa el estímulo, lo cual no puede ser explicado solamente por una reducción en las aferencias procedentes de la médula espinal.

# Ketamina en el Dolor Agudo Postoperatorio: Evidencia

Los efectos de la KET sobre el DAPO y la analgesia postoperatoria han sido evaluados en muchos estudios aleatorizados y controlados, como también, en revisiones sistemáticas. La mayor parte de la literatura disponible se ha centrado en los efectos que la analgesia postoperatoria tiene sobre la morbilidad y la mortalidad. Son pocos los estudios que se han dedicado a evaluar parámetros tales como la calidad de vida, bienestar durante el postoperatorio, satisfacción de la recuperación y del paciente (9). Un meta-análisis de 2006, identificado en la biblioteca Cochrane, incluyó 37 ensayos controlados aleatorizados (ECA) con

2.240 pacientes. La revisión cualitativa observó una reducción estadísticamente significativa en las puntuaciones de dolor en reposo en sólo el 54% de los pacientes tratados con KET EV. No se hicieron comentarios sobre la magnitud de la reducción. Aunque el consumo de morfina (M+) EV disminuyó, no se observaron diferencias significativas en las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) con KET (18%) frente a placebo (22%) combinado con opioides IV para la analgesia postoperatoria (10, 11).

La KET mejora y prolonga la analgesia postoperatoria, tanto en adultos como en infantes (12). Aunque no está aprobada por la Food and Drugs Administration de los Estados Unidos de América (FDA), la evidencia se ve favorecida por su elevada eficacia; si bien en niños esta evidencia es incompleta (7). Además, la utilización de la KET por vía intramuscular (IM), endovenosa (EV) o epidural (EPI), proporciona un efecto sinérgico, lo que permite reducir el consumo de M+, permitiendo reducir los efectos secundarios al uso de ésta. Por vía EV, su administración postoperatoria proporciona un efecto hipnótico breve y un efecto analgésico en pacientes sometidos a colecistectomía (13, 14, 15). Ha sido demostrado que la administración de KET EV en una dosis de 0,2 mg/kg permite prolongar la analgesia postoperatoria, sin aumentar la incidencia de NVPO (16).

La combinación de KET y M+ EV (17) proporciona una mayor y mejor analgesia, y evidenció disminución en el uso de medicación analgésica de rescate, en comparación con el uso de M+ EV como droga única, en pacientes sometidos a microdiscectomía (18). Este estudio utilizó sistemas de administración EV de fármacos autocontrolados por el paciente (PCA). La incidencia

de efectos adversos fue inferior en el grupo de KET asociada a M+, en particular en lo referente a las NVPO, presencia de prurito y retención urinaria. En el paciente hipovolémico o con problemas respiratorios asociados a trauma, la KET presenta un bajo perfil de efectos secundarios (19).

En el tratamiento del dolor agudo musculoesquelético, comparada con la administración de M+, la infusión continua (IC) por vía subcutánea (SC) de KET en una dosis de 0,1mg/ kg/h fue más efectiva que la administración intermitente de M+ EV. En los pacientes usuarios de M+ EV, se presentó una mayor incidencia de náuseas y vómitos. Los pacientes del grupo de KET se encontraban más alerta y con menores repercusiones respiratorias y hemodinámicas (19). Los pacientes del grupo de KET estuvieron más cooperantes, requirieron menos supervisión e iniciaron antes la rehabilitación y restauración de la función muscular en comparación a los tratados con M+ EV.

Varios estudios describen el uso de pequeñas dosis de KET en combinación con anestesia local y/o analgésicos opiáceos (20-27). Sin embargo, cuando la KET (1 mg/mL) se combinó con M+ (1 mg/mL) para analgesia controlada por el paciente (PCA) después de cirugía abdominal mayor, no mejoró significativamente el alivio del dolor y se asoció con mayores efectos secundarios (por ejemplo, sueños vívidos) en comparación con el opioide solo (28).

En pacientes sometidos a colecistectomía, luego de una dosis única de KET EV (0,25 mg/kg), se observó una disminución de las dosis de opiáceos de rescate durante el postoperatorio tanto si ésta era administrada previa a la incisión quirúrgica (preventiva) como luego del cierre de la herida (en el postoperatorio). La necesidad de opiáceos se redujo entre un 40% y un 60% en promedio (14).

En pacientes sometidos a toracotomía, la administración de dosis subanestésicas de KET (5mg en bolo EV) en el postoperatorio inmediato en adición a M+ (2/3 de la dosis estándar - 1.5mg) se asoció a un mejor efecto analgésico que utilizando dosis altas de M+ EV como fármaco único, con mayor estabilidad hemodinámica, y menor depresión en la vías respiratorias (29). Una pequeña dosis de KET (0,5 mg/kg seguido de una infusión de 2ug/kg/min durante las primeras 48h) permitió una reducción significativa en el consumo de M+ durante la estadía en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor. Un mayor consumo de M+ EV fue observado en el grupo placebo. No se observaron diferencias significativas entre los dos regímenes analgésicos en cuanto a la incidencia de NVPO. Como se ha demostrado en muchos estudios, la incidencia de los efectos psicomiméticos y el deterioro cognitivo

era insignificante con pequeñas dosis. (34)

En un ensayo doble ciego aleatorizado y controlado se intentó determinar si una dosis única en bolo de KET EV 0,25 mg/ kg administrada en la sala de recuperación a los pacientes con dolores resistentes a dos dosis de M+, un protocolo estándar para el dolor, mejoraba sensiblemente la analgesia en reposo y cuatro horas después de la cirugía, en comparación con los controles que reciben M+ sola. Todos los pacientes tenían dolor grave no controlado al inicio del estudio y los resultados entre los grupos fueron similares. Durante los 45 minutos que los datos fueron recogidos en la sala de recuperación, se observó una reducción en las puntuaciones de dolor en ambos grupos. No hubo diferencia significativa en las puntuaciones de dolor al momento del alta de la sala de recuperación, ni a las cuatro horas después del alta de la sala de recuperación. Aunque el consumo de M+ media tanto a las cuatro horas y 24 horas fue ligeramente inferior en el grupo de KET (14,4 mg vs 8,9 mg), esto no alcanzó significación estadística. No se observaron diferencias en la sedación entre los dos grupos. La necesidad de antieméticos y la duración de la estancia en la sala de recuperación no fueron afectadas por la administración de KET (36).

# Discusión

Los ensayos clínicos pueden ser ampliamente divididos en los que se centran en el efecto preventivo y aquéllos que utilizan la KET como analgésico postoperatorio. Sin embargo, evidencia científica hasta ahora publicada en relación al rol de la KET en el manejo del DAPO sigue siendo controversial. En la Tabla 1 se han agrupado los estudios más relevantes desde el punto de vista clínico sobre lo cual versa esta discusión.

En algunos pacientes, el control del dolor postoperatorio puede ser difícil con M+ sola. El control del dolor postoperatorio con M+ sola puede requerir la administración repetida y en algunos casos es insuficiente. Grandes dosis de M+ pueden aumentar los efectos secundarios como náuseas, vómitos, depresión respiratoria y sedación. La necesidad de grandes dosis de morfina puede existir debido a la tolerancia aguda o crónica de opioides, o simplemente puede ser un requisito de algunos pacientes individuales.

En la práctica clínica con KET, diversos autores han observado que en el período postoperatorio temprano donde hay dolor resistente a la M+, una dosis en bolo de KET a menudo puede conducir a una reducción considerable del dolor y esto parece ser eficaz durante varias horas. Este efecto se ve más allá de las cinco vidas medias (t 1/2 [alfa] = 11-17 min KET), que sería la duración prevista clínica de la droga. Este concepto también

*Tabla 1: Comparación de Estudios más Relevantes desde el Punto de Vista Clínico, respecto al Uso de Ketamina*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estudio** | **Tipo de intervención** | **Tipo de estudio** | **Pacientes** | **Dosis de KET utilizada** | **Grupo control** | **Resultados** | **Efectos adversos asociados** |
| Ashley R. et al. 2007  (34) | Cirugía abdominal mayor. | Doble ciego, randomizado, placebo/ control. | 120 pacientes ASA I-III Edad 19-89.  Peso 41-117. | 0.3 mg/ kg durante inducción  seguida de una infusión de 0.1 mg/kg/h por 48 h\*. | Volumen equivalente de solución salina 0,9%. | 80% reporto buena o excelente analgesia vs 44% grupo control (p<0,008). | NVPO sin diferencias significativas Puntajes de sedación menores para el grupo de KET (p<0,03)  Los trastornos del sueño fueron similares en ambos grupos. |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estudio** | **Tipo de intervención** | **Tipo de estudio** | **Pacientes** | **Dosis de KET utilizada** | **Grupo control** | **Resultados** | **Efectos adversos asociados** |
| María Cabrera et al. 2006  (35) | Colecistectomías  laparoscópicas. | Prospectivo, randomizado, doble ciego. | 42 pacientes ASA I-II Edad 50±10.  Peso 70±10. | 0.15 mg/kg pre incisión quirúrgica. | 10 ml solución  salina 0,9%. | Valores EVA significativa- mente menores en grupo ketamina (p<0,001)  Menor consumo de morfina de rescate (p<0,01). | NVPO sin diferencias en ambos grupos No se registraron malos recuerdos intraopera-torios Sin agitación durante el despertar. |
| Nachum Nesher, et al. 2009  (29) | Cirugía torácica y cardiovascular (toracotomías). | Randomizado,  doble ciego. | 41 pacientes  Edad 58±12.  Peso 73±8. | 5mg ev en el pos operatorio  + 1mg morfina  ev. | Solución salina 0,9%  + 1,5 mg morfina. | Menor requerimientos de morfina  de rescate  (p<0,001)  Menor dolor durante las 1as 4 horas pos operatorias (p<0,001)  Mejor puntuación de vigilia (p<0,05) Mejores parámetros respiratorios (p<0,01). | NVPO sin diferencias significativas Sin reportes de alucinaciones ni confusión. |
| Nicolas Guillou, et al 2003 (23) | Cirugía abdominal mayor con requerimiento de UCI  (cirugía hepática y esofágica). | Prospectivo, randomizado, doble ciego. | 93 pacientes.  Edad 60±16. | 0.5 mg/kg seguida de una infusión de 2 ug/kg/  min durante las primeras 24 h. | Solución salina 0,9% en igual condiciones. | Reducción del consumo de morfina (p<0,05). | Sin diferencias entre ambos grupos (NVPO, confusión, alucinaciones, hipoventilación, prurito). |
| Jerome Zakine, et al. 2008  (36) | Cirugía abdominal mayor.  Cirugía  urológica.  Cirugía Vascular. | Prospectivo, randomizado, doble ciego. | 77 pacientes ASA I, II, III Edad 63±12.  Peso 75±15. | 1. Ketamina 0,5mg/Kg en bolo antes de la incisión seguida de infusión 2ug/ kg/min durante cirugía 2. Ketamina   0,5mg/Kg en bolo seguida de infusión 2ug/kg/ min durante 48 hrs. | 3. 10 ml de solución salina normal antes de la incisión  seguida de una infusión de 50 ml se solución salina durante la  cirugía y 48 hrs posoperatorias. | Redujo consumo de morfina en grupo 2 (p<0,008),  sin diferencias entre grupo 1  y 3. | Menor incidencia  de NVPO en grupo 1 (p<0,005)  Sin diferencias significativas en puntajes de sedación entre los grupos  No se observaron desórdenes psiquiátricos, alucinaciones, pesadillas nocturnas o trastornos del sueño en ningún grupo. |
| Gillies A, et al 2007 (37) | No especifica tipo de cirugía. | Randomizado, doble ciego, controlado. | 41 pacientes  ASA I,II,III  Edad ~58. Peso~77. | 0,25 mg EV  bolo único posoperatorio. | Solución salina 0,9%. | Reducción en las puntuaciones de dolor en ambos grupos sin diferencias significativas a los 45min( p = 0,065) al alta pos operatoria  (p =0,38) y  a las 4 h pos operatorias (p=0,3). | Sin diferencias significativas en cuanto a sedación y NVPO. |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estudio** | **Tipo de intervención** | **Tipo de estudio** | **Pacientes** | **Dosis de KET utilizada** | **Grupo control** | **Resultados** | **Efectos adversos asociados** |
| Frédéric Adam, et al 2005  (38) | Artroplastía total de rodilla. | Randomizado,  doble ciego. | 40 pacientes  ASA I,II,III  Edad 69±6.  Peso 71±10. | 0.05 ml/kg ev luego de la inducción seguida de una infusión  de 3ug/kg/min  por 48 hrs\*\*. | Solución salina 0,9% en igual volumen. | Requerimientos de morfina similares en ambos grupos durante la estadía en la sala de recuperación (P=0,26)  Consumo acumulado de morfina durante las 48 hrs iniciales mayor en grupo control (P < 0,02).  El tiempo transcurrido para la recuperación de la flexión de la rodilla a 90º fue inferior para el grupo de KET. (p<0,03). | NVPO  similares en ambos grupos No se reportaron casos de sedación, alucinaciones, pesadillas, o diplopía. |
| Menigaux C,  et al 2000  (20) | Reparación del ligamento cruzado anterior. | Randomizado,  doble ciego. | 45 pacientes ASA I,II Edad 18-65.  Peso 72±10. | 1. KET 0,15mg/   kg EV 10 min después de la inducción y previo al  torniquete+10 ml solución salina 0,9% al finalizar al  cirugía   1. 10 ml solución salina 0,9% 10 min   después de la inducción y previo al torniquete +  KET 0,15mg/kg EV al finalizar la cirugía. | Ambas inyecciones con solución salina 0,9%. | La dosis acumulada de morfina a las 24 y 48 hrs fue mayor en el grupo control en relación a los grupos que recibieron KET (p<0,01)  No hubo diferencias entre los grupos que recibieron M+. | NVPO sin diferencias significativas No se reportaron casos de sedación, disforia, alucinaciones, prurito o diplopía.  No se registraron casos de depresión respiratoria. |
| Mark Reeves,  et al 2001  (28) | Cirugía abdominal mayor (hepatobiliar, colorrectal, renal). | Randomizado, doble ciego, controlado. | 71 pacientes ASA I,II,III Edad 50±10.  Peso 80±20. | PCA M+ 1mg/ ml + KET 1mg/ ml. | PCA M+ 1mg/  ml. | No se observaron diferencias significativas en los puntajes de dolor a las 24 y 48 hrs (p<0,8). | NVPO sin diferencias significativas (p<0,65)  Sin diferencias en cuanto a calidad del sueño (p<68), sueños vívidos (p<0,71) o  alucinaciones  (p<0,73). |
| Frédéric Adam, et al 1999  (30) | Mastectomía . | Randomizado,  doble ciego. | 128 pacientes  ASA I,II  Edad 50±10.  Peso 65±10. | KET 0,15 mg/ kg EV 5min previo a la cirugía + 5ml de solución salina 0,9% al finalizar. | 5ml solución salina 0,9% 5min previo a la cirugía  + KET 0,15  mg/kg EV al finalizar. | Sin diferencias en el consumo acumulado  de morfina durante las primeras 24 hrs. | NVPO sin diferencias No se reportaron alucinaciones, pesadillas. |

*\* Todos los pacientes recibieron una dosis inicial de tramadol (3mgxkg) seguida de una infusión de tramadol de 0,2 mg/kg/h por 48h.*

*\*\* Todos los pacientes estaban con un bloqueo continuo del nervio femoral (infusión continua de 0,1 ml/kg/h de ropivacaína a 0,2%.)*

puede tener relevancia en la prevención de la sensibilización central y el desarrollo de dolor crónico después de cirugía, así como permitir un alta más precoz de la sala de recuperación a través de la mejora de la gestión del dolor postoperatorio

Existe la creencia de que el momento de la administración de KET en relación con la cirugía puede ser significativa en su eficacia, particularmente en relación con la prevención de la activación de los receptores NMDA, pero no se ha podido demostrar una relación entre la eficacia de la analgesia y hora de administración.

Una de las preocupaciones con el uso de la KET como agente analgésico es su potencial de efectos secundarios, en particular, las alucinaciones y sedación. En general, no se observan eventos adversos asociados con el uso de la KET, a las dosis subanestésicas utilizadas habitualmente en estos estudios, y los reportados son comparables a los obtenidos en los grupos control.

La dosis óptima es otra área de controversia. En un estudio, la tasa de infusión para pacientes asignados aleatoriamente para recibir la KET era calculada mediante una simulación computarizada farmacocinética y fue creado para producir una concentración analgésica teórica en plasma de 100 ng/ml.

Considerando que la afinidad de la KET para los receptores

de NMDA es de una magnitud mayor que para los receptores

µ y ésta a su vez, varias veces mayor que para sitios monoaminérgicos u otros receptores no-NMDA; se sugiere que cuanto menor sea la dosis, más selectiva es la interacción de la KET con los receptores NMDA. Con estas pequeñas dosis, un efecto específico sobre alodinia e hiperalgesia es compatible con la ausencia de efectos psicóticos.

Luego de una cirugía mayor, la administración de KET no ha demostrado ser completamente efectiva y los resultados obtenidos varían según el estudio (30, 31). En procedimientos mínimamente invasivos, como cirugía laparoscópica, la efectividad de KET ha demostrado ser mayor (32, 33). El uso complementario de pequeñas dosis de KET, rango que varía entre 0,1-0,3 mg/kg EV según el estudio analizado, parece estar asociado con un efecto ahorrador de opioides y a una menor incidencia de eventos adversos en cirugías abdominales (33).

Dosis similares de KET EV (0,1–0,15 mg/kg), en pacientes sometidos a cirugía ortopédica, han reportado reducir las necesidades de opiáceos y sus eventuales efectos adversos luego de cirugía ortopédica, sin aumentar la incidencia de efectos secundarios (20-26).

La KET en el manejo del DAPO en pacientes críticos que ingresan a UCI surge como una alternativa interesante. Hay muchos factores que pueden explicar este efecto beneficioso observado con la KET sobre estos pacientes como, estadías prolongadas en UCI, los estímulos nocivos causados por la reacción de inflamación de los tejidos dañados y también creados por el entorno de monitorización, dispositivos terapéuticos y cuidados de enfermería. La PCA IV con M+ es fundamental en estos pacientes, sin embargo, la exposición prolongada a grandes dosis de opioides tiene efectos secundarios. En este contexto, la sensibilización central al dolor puede tener lugar a pesar del uso de dosis adecuadas de opioides. La activación de los receptores NMDA, marcados por el desarrollo de la hiperalgesia y la alodinia, sería fundamental en esta evolución. En este contexto, la KET, el más potente inhibidor del receptor NMDA, puede ser una valiosa estrategia para el manejo del DAPO en pacientes UCI a dosis de 0,5mg/kg EV seguidas

de infusiones continuas durante 24 a 48 horas (2ug/kg/min)

como adyuvante al uso de M+.

La mayor parte de la evidencia disponible actualmente avala el empleo de KET como analgésico de rescate a dosis subanestésicas. La dosis a utilizar es tema de discusión, sin embargo, los diversos autores utilizaron dosis que oscilan entre 0,1 a 0,5 mg/kg como dosis única EV administrada, ya sea durante la inducción anestésica, como también en el postoperatorio inmediato, sin haber una clara diferencia en cuanto al momento en que ésta debería administrarse para obtener los mejores resultados. Se hace necesario considerar el uso de infusiones continuas de KET, posterior a su administración en bolo EV con el objetivo de prolongar su efecto durante las primeras 24 a 48 horas y, de esta manera, reducir efectivamente el consumo acumulado de M+ EV. Los pacientes mayormente beneficiados serían aquéllos sometidos a cirugías abdominales mínimamente invasivas (cirugías laparoscópicas); así como también, los pacientes sometidos a toracotomías y aquellos beneficiarios de cirugías ortopédicas. La evidencia es un tanto más controversial, en relación a la utilidad de la KET en cirugía abdominal mayor. Los beneficios más importantes obtenidos con la administración de la KET a nivel del manejo del DAPO, estaría en directa relación con la disminución en los requerimientos de opiáceos, mayor estabilidad hemodinámica, mejor estado de vigilia, menor depresión respiratoria y al parecer menor incidencia de NVPO (derivados principalmente del menor consumo de opiáceos), aunque para este último no se observaron diferencias significativas en relación al grupo control en la mayoría de los estudios. Importante mencionar que no se observaron efectos adversos asociados al uso de KET tales como alteraciones psíquicas, delirio, alteraciones del sueño y/o alucinaciones.

Sin duda alguna, pese a que son numerosos los estudios aleatorizados, controlados, doble ciego que han puesto de manifiesto su utilidad como ahorrador de opioides, como co-analgésico en anestesia local y regional, así como en el tratamiento preventivo de situaciones para el tratamiento del DAPO; los datos obtenidos no son del todo concluyentes en cuanto a eficacia y seguridad a largo plazo de la administración de KET. Es por esto, que estudios adicionales son necesarios para clarificar el papel de la KET como analgésico suplementario y definir su rol dentro del arsenal terapéutico a disposición de los médicos clínicos para el manejo eficiente del DAPO.

*Correspondencia*

Dr. Víctor Contreras-Domínguez Casilla N° 1924, Correo de Concepción Concepción, Chile

Correo-e[: dr.vcontrer](mailto:dr.vcontreras@gmail.com)[as@gmail.com](mailto:as@gmail.com)

# Referencias Bibliográficas

1. White P. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. Anesth Analg. 2005; 101 (5S): 5-22.
2. White PF. Ketamine – its pharmacology and therapeutic uses.

Anesthesiology. 1982; 56:119-36.

1. Scheller M, et al. Ketamine blocks currents through mammalian nicotinic acetylcholine receptor channels by interaction with both the open and the closed state. Anesth Analg. 1996; 83:830-6.
2. Ohtani M, Kikuchi H, Kitahata LM, et al. Effects of ketamine on nociceptive cells in the medial medullary reticular formation of the cat. Anesthesiology. 1979; 51:414-7.
3. Miyasaka M, Domino EF. Neural mechanisms of ketamine-induced anesthesia. Int J Neuropharmacol. 1968; 7:557-73.
4. Amiot JF, Bouju P, Palacci JH. Effect of naloxone on loss of consciousness induced by IV ketamine (letter). Br J Anaesth. 1985; 57:930.
5. J. M. López-Millán et al. Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico. Rev. Soc. Esp. del Dolor, Vol. 14, Nº 1, Enero-Febrero 2007.
6. Rogers R, Wise RG, Painter DJ, et al. An investigation to dissociate the analgesic and anesthetic properties of ketamine using functional magnetic resonance imaging. Anesthesiology. 2004; 10:292-301.
7. Macario A, Vasanawala A. Improving quality of anesthesia care:

opportunities for the new decade. Can J Anaesth. 2001; 48:6–11.

1. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, et al. Perioperative ketamine for acute

postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev. 2006:CD004603.

(11) Liu SS, Wu CL. The effect of analgesic technique on postoperative patient-reported outcomes including analgesia: a systematic review. Anesth Analg. 2007 Sep; 105(3): 789-808.

1. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. Pain. 1999; 82:111-125.
2. Nimmo WS, Clements JA. Ketamine on-demand for postoperative

analgesia. Anaesthesia. 1981; 36:826.

1. Mathisen LC, Aasbo V, Raeder J. Lack of preemptive analgesic effect of (R)-ketamine in laparoscopic cholecystectomy. Acta Anaesthesiol Scand. 1999; 43:220-224.
2. Launo C, Bassi C, Spagnolo L, et al. Preemptive ketamin during general anesthesia for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Minerva Anestesiol. 2004 Oct; 70(10):727-34.
3. Lauretti GR, Azevedo VM. Intravenous ketamine or fentanyl prolongs postoperative analgesia after intrethecal neostigmine. Anesth Analg. 1996 Oct; 83(4):766-70.
4. Schmid R, Koren G, Klein J, et al. The stability of a ketamine- morphine solution. Anesth Analg. 2002; 94(4):898-900.
5. Javery KB, Ussery TW, Steger HG, et al. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. Can J Anaesth. 1996; 43:212-215.
6. Gurnani A, Sharma PK, Rautela RS, et al. Analgesia for acute musculoskeletal trauma: low-dose subcutaneous infusion of ketamine. Anaesth Intensive Care. 1996; 24:32-36.
7. Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, et al. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. Anesth Analg. 2000; 90:129–35.
8. Menigaux C, Guignard B, Fletcher D, et al. Intraoperative small- dose ketamine enhances analgesia after outpatient knee arthroscopy. Anesth Analg. 2001; 93:606 –12.
9. Guignard B, Coste C, Costes H, et al. Supplementing desflurane- remifentanil anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. Anesth Analg. 2002; 95:103– 8.
10. Guillou N, Tanguy M, Seguin P, et al. The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. Anesth Analg. 2003; 97:843–7.
11. Elhakim M, Khalafallah Z, El-Fattah HA, et al. Ketamine reduces swallowing-evoked pain after paediatric tonsillectomy. Acta Anaesthesiol Scand. 2003; 47:604 –9.
12. Taura P, Fuster J, Blasi A, et al. Postoperative pain relief after hepatic resection in cirrhotic patients: the efficacy of a single small dose of ketamine plus morphine epidurally. Anesth Analg. 2003; 96:475– 80.
13. Fu ES, Miguel R, Scharf JE. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. Anesth Analg. 1997;84:1086 –90

27 Blakeley KR, Klein KW, White PF, et al. A total IV anesthetic technique for outpatient facial laser resurfacing. Anesth Analg. 1998; 87:827–9.

1. Reeves M, Lindholm DE, Myles PS, et al. Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: a double-blinded, randomized controlled trial. Anesth Analg. 2001; 93:116–20.
2. Nachum Nesher, Margaret P. Ekstein, Yoseph Paz, Nissim Marouani, Shoshana Chazan and Avi A. Weinbroum: Morphine With Adjuvant Ketamine vs Higher Dose of Morphine Alone for Immediate Postthoracotomy Analgesia. Chest 2009; 136:245-252.
3. Adam F, Libier M, Oszustowics T, et al. Preoperative small-dose ketamine has no preemptive analgesic effect in patients undergoing total mastectomy. Anesth Analg. 1999; 89:444-7.
4. Kucuk N, Kizilkaya M, Tokdemir M. Preoperative peridural ketamine does not have a postoperative opioid sparing effect. Anesth Analg. 1998; 87:103-6.
5. Suzuki M, Tsueda K, Lansing PS, et al. Small-dose ketamine enhances morphine-induced analgesia after outpatient surgery. Anesth Analg. 1999; 89:98-103.
6. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new

tricks. Anesth Analg. 1998; 87:1186 –93.

1. Ashley R. Webb, S. Skinner, Samuel Leong, Helen Kolawole, Tyron Crofts, Murray Taverner, Sara J. Burn: The Addition of a Small-Dose Ketamine Infusion to Tramadol for Postoperative Analgesia: A Double-Blinded, Placebo-Controlled, Randomized Trial After Abdominal Surgery. Anesth Analg 2007;104:912–7.
2. María Carolina Cabrera S, Mónica Trujillo, Sr Miguel Ángel Cumsille, Silvia Schmied et al. Ketamina Endovenosa Preoperatoria Mejora la Analgesia Postoperatoria de Colecistectomías Laparoscópicas. Boletín El Dolor 15: 8-12, 2006.
3. Jerome Zakine, David Samarcq, Emmanuel Lorne, Mona Moubarak, Philippe Montravers, Sadek Beloucif, Herve Dupont. Postoperative Ketamine Administration Decreases Morphine Consumption in Major Abdominal Surgery: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Controlled Study. Anesth Analg 2008; 106:1856 –61.
4. Gillies, A.; Lindholm, D.; Angliss, M.; Orr, A: The use of ketamine as rescue analgesia in the recovery room following morphine administration--a double-blind randomised controlled trial in postoperative patients. Anaesthesia and Intensive Care Apr 1, 2007.
5. Frédéric Adam, M.D., Marcel Chauvin, M.D., Bertrand Du Manoir, M.D., Mathieu Langlois, M.D., Daniel I. Sessler, M.D., and Dominique Fletcher, M.D.: Small Dose Ketamine Improves Postoperative Analgesia and Rehabilitation After Total Knee Arthroplasty. Anesth Analg. 2005 February; 100(2): 475–480.