



**Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario
Carrera de Especialización en Anestesiología**

Fundación Anestesiológica de Rosario

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

“Eficacia de Ketamina en infusión continua para analgesia perioperatoria de pacientes sometidas a histerectomía abdominal”

ALUMNO

Adriel Martínez Piazzì

E-mail: adriel_22@hotmail.com

TUTORA

Dra. Mariana Ivón Ciancio Christensen

RADICACIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Servicio de Anestesia, Analgesia y Reanimación del Hospital Provincial de Rosario,
Santa Fe, Argentina.

RESUMEN

La histerectomía es una de las cirugías ginecológicas más comúnmente realizadas en nuestro medio, y frecuentemente se asocia a Dolor Agudo Postoperatorio (DAP). La terapéutica actual con Morfina y AINEs resulta insuficiente, probablemente porque no se atacan las diversas vías implicadas en el desarrollo del dolor.

La Analgesia Multimodal es el paradigma actual en manejo del DAP. La Ketamina se convierte entonces en un coadyuvante útil.

En el presente trabajo se intentó demostrar si el uso de Ketamina en infusión continua a dosis analgésica como parte de la batería analgésica permite reducir la intensidad del DAP y la necesidad de rescates con Morfina. Adicionalmente identificar diferencias entre los dos grupos en cuanto a incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios, tiempo transcurrido hasta la movilización independiente del paciente y presencia de efectos adversos psicomiméticos.

Para ello se diseñó un estudio prospectivo, de carácter experimental, comparativo y simple ciego, que incluyó 60 pacientes sometidas a cirugía programada de histerectomía abdominal que fueron asignadas aleatoriamente en dos grupos, uno de los cuales recibió ketamina en infusión continua durante la cirugía y en las primeras 12 horas de postoperatorio.

Los resultados permiten concluir que el uso de Ketamina a dosis analgésica en infusión continua durante el intra y postoperatorio de histerectomías abdominales permite reducir la intensidad del dolor, el número de rescates con Morfina y el tiempo transcurrido hasta la movilización del paciente, sin provocar efectos adversos psicomiméticos. Y si bien reduce la incidencia de náuseas y vómitos, las diferencias no son significativas.

PALABRAS CLAVE

Ketamina – Analgesia – Dolor postoperatorio – Manejo del dolor – Opioides – Histerectomía.

Ketamine – Analgesia – Postoperative pain – Pain management – Opioids – Hysterectomy.

ÍNDICE

Resumen.....	2
Palabras clave.....	2
Índice.....	3
Introducción.....	4
Materiales y Métodos.....	7
Resultados.....	10
Discusión.....	13
Conclusión.....	16
Referencias Bibliográficas.....	17

INTRODUCCIÓN

El tratamiento satisfactorio del dolor postoperatorio es uno de los retos que permanecen en el ámbito anestesiológico, ya que entre el 46 y 53% de los pacientes que se someten a una intervención quirúrgica lo padecen en un grado variable debido, entre otras causas, a un deficiente uso de analgésicos. La importancia de su tratamiento se fundamenta en la posibilidad de evitar sus complicaciones y así reducir la morbilidad.^{1,2,3}

La analgesia en el perioperatorio centrada en Opioides más AINEs resulta insuficiente. Diversos estudios han reportado el desarrollo de tolerancia rápida e hiperalgesia tardía secundaria a su uso.^{4,5,6} Otra limitación es la alta probabilidad de aparición de efectos secundarios, como depresión respiratoria, náuseas y vómitos, entre otros. Además, cuando los opioides se emplean de manera aislada resultan insuficientes para controlar el dolor producido por la movilización temprana, de modo que los pacientes que reciben esta terapia tienden a estar quietos el mayor tiempo posible, situación que va en contra de los objetivos de los modelos actuales de rehabilitación postoperatoria.⁷

Es por los motivos expuestos que las evidencias científicas actuales apoyan la utilización de pautas multimodales de analgesia. La Analgesia Multimodal consiste en emplear simultáneamente diferentes vías de administración y diferentes fármacos analgésicos que actúen en diversos puntos a lo largo de la vía del dolor (nociceptor periférico, fibra nerviosa, ganglio de la raíz dorsal, asta dorsal de la médula espinal, tronco encefálico y cerebro). Esta combinación de fármacos produce un efecto sinérgico, lo que optimiza la calidad del postoperatorio desde todo punto de vista, ya que no sólo mejora el confort del paciente permitiéndole una movilización temprana, sino que además se disminuyen las dosis de las drogas empleadas y, de esta forma, la posibilidad de aparición de efectos adversos.^{4,8}

Es claro que no existe un analgésico ideal, pero es posible la aproximación a la analgesia ideal mediante la analgesia multimodal, y en este punto juega un papel crucial la Ketamina, ya que bloquea de manera no competitiva los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) en el asta dorsal de la médula espinal, logrando los siguientes efectos: a) previene la sensibilización del SNC al estímulo doloroso, que lleva a la hiperalgesia del postoperatorio y a la génesis de un potencial dolor crónico, y b) permite

reducir el consumo de opioides en el perioperatorio, con lo que se previene la hiperalgesia paradójal por opioides y la tolerancia a los mismos.^{8,9,10,11,12,13}

En una revisión sistemática realizada en el año 2005, Bell et al. revisaron 37 ensayos controlados aleatorizados de pacientes quirúrgicos adultos que recibieron ketamina perioperatoria o placebo; 27 de los 37 ensayos demostraron que la ketamina disminuye los requisitos analgésicos y las puntuaciones de dolor, además de reducir la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO), posiblemente debido al efecto ahorrador de opioides.¹⁴

Una segunda revisión, de Elia y Tramér, también del 2005, muestra disminuciones significativas en la intensidad del dolor en reposo cuando se compara la ketamina con un control a las 6, 12, 24 y 48hs de postoperatorio.¹⁵ Todos los ensayos revisados, excepto uno, informan una disminución significativa del consumo de morfina cuando se usa ketamina intraoperatoriamente. El tiempo promedio para la primera solicitud de analgésico tuvo una mejora promedio de 16 minutos. Con respecto al seguimiento a largo plazo, un número significativamente menor de pacientes que recibieron ketamina intravenosa padecieron dolor residual a los 6 meses.

En 2011 Laskowski et al. publicaron una revisión sistemática de 70 estudios que analizaron la ketamina intravenosa para analgesia perioperatoria, y encontraron una reducción en el consumo total de opioides y un aumento en el tiempo hasta la primera solicitud de analgésicos.¹⁶

Debido a su potencial para mitigar la sensibilización central, la ketamina puede prevenir el desarrollo de dolor crónico posquirúrgico. En un metaanálisis del año 2014 McNicol et al. combinaron los datos de 14 estudios que compararon la ketamina perioperatoria IV con placebo.¹⁷ Los autores encontraron que a los 3 y 6 meses, respectivamente, el grupo de ketamina tuvo una reducción del 25% y del 30% en el desarrollo de dolor posquirúrgico persistente. Estos hallazgos respaldan el uso de ketamina perioperatoria en operaciones bien conocidas por causar dolor crónico posquirúrgico, tales como mastectomía, toracotomía y amputación de extremidades.

La ketamina utilizada a dosis analgésica no debería presentar los efectos adversos psicomiméticos (confusión, euforia, temor, sueños vívidos, experiencias extracorpóreas e ilusiones) ni hemodinámicos (taquicardia e hipertensión arterial) descritos en los textos clásicos.^{18,19,20,21} Esto es así porque la droga produce un efecto diferente sobre el organismo a medida que su concentración plasmática se va elevando:

- ✓ Zona muda (concentración plasmática por debajo de la cual la ketamina no produce ningún efecto): $<0,1\mu\text{g/ml}$.
- ✓ Zona de analgesia: entre $0,1$ y $0,3\mu\text{g/ml}$.
- ✓ Zona de anestesia disociativa: entre $0,3$ y $0,5\mu\text{g/ml}$.
- ✓ Zona de saturación: $>0,5\mu\text{g/ml}$. Se produce la saturación de los receptores NMDA, con efectos tales como hipertensión arterial, taquicardia e hipertensión intracraneal.

De esta manera se podría mantener una concentración plasmática cuyo efecto sea solamente la analgesia, sin que se produzcan los efectos colaterales no deseados.²² Una revisión sistemática en 2004 encontró que la incidencia de efectos secundarios fue del 10% cuando la ketamina se administró en infusión continua IV.²³

La estrategia de dosificación ideal de ketamina para analgesia perioperatoria debe incluir un bolo preincisión ($0,15\text{-}0,5\text{mg/kg}$) seguido de una infusión continua ($0,1\text{-}0,3\text{mg/kg/hora}$) durante toda la operación y durante la fase postoperatoria por hasta 72hs.^{8,24} La razón de mantener una infusión continua es que las señales nociceptivas e inflamatorias se generan durante toda la cirugía y aún después de la misma; por lo tanto, una inyección única de un fármaco de acción corta como la ketamina antes de la incisión no proporcionará analgesia que dure en el período postoperatorio. Además la movilización postoperatoria puede provocar olas retrasadas de estímulos dolorosos aferentes.⁷ Respaldando esta afirmación Dahl et al, en el año 2000, concluyeron que la dosis única de ketamina administrada antes o después de la cirugía de histerectomía abdominal no produce efecto analgésico preventivo.²⁵ En 2008, Zakine et al determinaron que cuando la ketamina es administrada tanto en el intra como en el postoperatorio mejora en mayor medida la analgesia postoperatoria que cuando sólo es administrada en el intraoperatorio, con una disminución significativa del consumo de morfina, una menor incidencia de NVPO y sin aparición de efectos secundarios psicómiméticos.²⁶

En 2018, Schwenk et al desarrollaron las pautas de consenso sobre el uso de infusiones intravenosas de ketamina para el manejo del dolor agudo, y determinaron que los pacientes que más se benefician con su administración son aquellos que se someten a una cirugía en la que el dolor posoperatorio esperado será intenso: cirugía torácica y abdominal superior, procedimientos abdominales inferiores y ortopédicos.²⁷ No se ha demostrado que los pacientes sometidos a procedimientos con niveles leves de dolor,

como la amigdalectomía y la cirugía de cabeza y cuello, se beneficien con la ketamina perioperatoria.

Otro grupo de pacientes que pueden ser considerados para la terapia con ketamina son los que han desarrollado dependencia/tolerancia hacia los opioides y requieren cirugía. Varios estudios en estas poblaciones han demostrado una reducción en el uso de opioides durante 48hs y mejores puntuaciones de dolor a las 6 semanas después de la administración de ketamina en el perioperatorio.⁸ El último subgrupo de pacientes para los que la ketamina puede ser beneficiosa son aquellos que tienen un mayor riesgo de sufrir depresión respiratoria relacionada con los opioides (obesos, SAOS, etc).

Por todo lo anteriormente expuesto, el objetivo general de este trabajo de investigación fue determinar la eficacia de la Ketamina como analgésico en el perioperatorio de pacientes sometidas a cirugía electiva de histerectomía abdominal.

Para ello los objetivos específicos planteados fueron:

- ✓ Valorar si la adición de ketamina en el intra y postoperatorio por 12hs logra reducir la intensidad del DAP y la necesidad de rescates con Morfina, la incidencia de NVPO y el tiempo transcurrido hasta la movilización del paciente.
- ✓ Evaluar si su administración a dosis analgésica favorece el desarrollo de efectos adversos psicomiméticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, de carácter experimental, comparativo y simple ciego. Luego de la aprobación del proyecto por el Comité de Ética del Hospital Provincial de Rosario y bajo Consentimiento Informado de las pacientes, se reclutaron 60 mujeres programadas para cirugía electiva de histerectomía abdominal del Hospital Provincial de Rosario, teniéndose en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de Inclusión:

- Edad comprendida entre 18 y 65 años.
- IMC (Índice de Masa Corporal) $<30\text{Kg/m}^2$.
- Estado físico ASA (American Society of Anesthesiologist) Grados I o II.

Criterios de Exclusión:

- Negativa de la paciente a formar parte del estudio.
- Pacientes que presentan alguna contraindicación al uso de ketamina:

- ✓ Trastornos psiquiátricos.
- ✓ Enfermedad cardiovascular severa: HTA no controlada, aneurisma intracraneano, torácico o abdominal, angina inestable o infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca.
- ✓ Enfermedades del SNC que cursen con hipertensión endocraneana, antecedentes de ACV, epilepsia o antecedentes de convulsiones.
- ✓ Glaucoma.
- ✓ Hipertiroidismo.
- ✓ Porfiria.
- Insuficiencia hepática o renal.
- Pacientes que requieren medicación analgésica en forma crónica.
- Pacientes con dolor pélvico crónico.
- Historia de síndrome de dolor crónico.
- Antecedentes de alergia a alguna de las drogas anestésicas empleadas.
- Abuso de drogas o alcohol.

En la unidad de recuperación anestésica (URPA) se colocaron a las pacientes 2 vías periféricas (Abbocath N°18), una en cada miembro superior, y se premedicó con Midazolam a 0,03mg/kg, Diclofenac a 1mg/kg, Dexametasona a 0,1mg/kg, Metoclopramida a 0,15mg/kg, Ranitidina a 1mg/kg, Ondansetrón a 0,1mg/kg y Cefazolina 2g.

Luego del ingreso a quirófano se monitorizaron oximetría de pulso, electrocardiografía, capnografía y control no invasivo de la presión arterial con equipo multiparamétrico Edan M8. Se preoxigenó con codo-bolsa (sistema Mappleson C) con O₂ al 100% durante 3 a 5 minutos y se realizó anestesia general TIVA (anestesia total endovenosa) con máquina de anestesia Dräger Fabius Plus y bomba infusora Base Primea Orchestra Fresenius Kabi, con control del nivel de hipnosis con equipo BIS Vista, manteniéndolo en un valor de entre 40 y 60.

Tanto la inducción como el mantenimiento de la anestesia se realizaron con Propofol-Remifentanilo en modo TCI (Target Controlled Infusion), utilizando Marsh como modelo farmacocinético para el propofol y Minto para el remifentanilo. Se mantuvo una concentración en sitio efecto de Propofol de 2-2,5µg/ml y de Remifentanilo de 10-12ng/ml. El relajante neuromuscular utilizado fue Vecuronio a 0,1mg/kg peso ideal.

Antes de la incisión quirúrgica se infiltró el área cutánea a incidir con 20ml de Bupivacaína isobárica al 0,25%.

Se asignaron las pacientes a uno de dos grupos siguiendo una lista de aleatorización generada por una persona ajena a la investigación.

En el Grupo Ketamina (n: 31 pacientes), previo a la incisión quirúrgica, se infundió ketamina a una dosis de carga de 0,2mg/kg en bolo lento seguido de una dosis de mantenimiento de 0,2mg/kg/hora, administrados con bomba volumétrica de sachet marca Hospira Plum-A (250mg de Ketamina en 500ml de solución fisiológica; dilución 0,5mg/ml). Esta dosis se mantuvo en infusión continua durante las primeras 12hs de postoperatorio.

En el Grupo Control (n: 29 pacientes) se realizó el mantenimiento con TIVA TCI sitio efecto Propofol-Remifentanilo, pero no recibió ketamina.

En el intraoperatorio, 40 minutos antes de finalizar la cirugía, se administró a ambos grupos Morfina EV a una dosis de 0,1mg/kg, y una vez finalizada la cirugía se infiltró nuevamente la herida quirúrgica con 20ml de Bupivacaína isobárica al 0,25%.

Se realizó la reversión del bloqueo neuromuscular al finalizar la intervención quirúrgica con Atropina a 0,01mg/kg y Neostigmina a 0,03mg/kg. Se extubó y trasladó a las paciente a la URPA durante 15 minutos para control postoperatorio y de los signos vitales; luego pasaron a sala general.

Para la analgesia postoperatoria se indicó, en ambos grupos, Diclofenac 2 ampollas de 75mg en 500ml de solución fisiológica a pasar en 24hs y rescates con Morfina a solicitud del paciente (3mg por rescate, máximo un rescate c/4hs).

Se evaluaron en ambos grupos las siguientes variables:

1. Intensidad del DAP a las 0, 2, 4, 6 y 12hs, a través de la Escala Verbal Numérica (EVN).
2. Necesidad de rescate con Morfina (Si/No).
3. Cantidad de rescates con Morfina solicitados por el paciente.
4. Tiempo transcurrido desde el final de la cirugía hasta la solicitud del 1° rescate (Minutos).
5. Presencia de NVPO (Si/No).
6. Presencia de efectos adversos psicomiméticos (Si/No), tales como confusión, euforia, temor, sueños vívidos, experiencias extracorpóreas (sensación de flotar fuera del cuerpo) e ilusiones (interpretación errónea de una experiencia sensorial externa real).

7. Tiempo transcurrido desde la finalización de la cirugía hasta la movilización independiente del paciente (expresado en minutos).

Todos los datos recabados fueron registrados en una Planilla de Recolección de Datos por un médico residente del servicio de anestesia diferente al operador que realizó la técnica anestésica.

Análisis estadístico

Se presenta el promedio acompañado del desvío estándar, o bien la mediana junto con el rango intercuartil (primer cuartil – tercer cuartil), para describir las variables cuantitativas según corresponda de acuerdo a la distribución de los datos. Para las variables categóricas se presentan las frecuencias junto con los porcentajes.

En la comparación de las variables cuantitativas se utilizó el Test t de comparación de promedios luego de verificarse el supuesto de normalidad mediante el Test de Kolmogorov-Smirnov. En caso contrario, se utilizó el Test U de Mann-Whitney. En lo que respecta a las variables categóricas se utilizó el Test Chi-cuadrado de independencia para comparar las proporciones entre grupos. Por último, para la evaluación de la distribución de la cantidad de rescates de morfina según grupos, se aplicó el Test de los scores medios; no se calcula el porcentaje y se expresan los valores como un cociente por el bajo denominador en ambos grupos. Los resultados con una probabilidad asociada menor que 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Tabla I – Datos antropométricos de los pacientes según grupo

	Grupo Ketamina (n=31)	Grupo Control (n=29)	p
Edad (años)	44,9 (9,0)	43,7 (9,0)	0,613
IMC (kg/m²)	26,5 (3,0)	26,9 (3,1)	0,644

Los datos se presentan como promedio (desvío estándar) – p: probabilidad asociada al Test t de comparación de promedios.

Los grupos analizados resultaron comparables en relación a las variables basales evaluadas (Tabla I).

Con respecto al punto final primario del estudio, se observó un DAP significativamente menor en el Grupo Ketamina comparado con el Grupo Control a las 0, 4, 6 y 12 horas de observación. En la hora 0 se observa la diferencia más notable, ya que mientras que en el Grupo Ketamina el 50% de las pacientes manifestó un valor de EVN menor o igual a 6, en el Grupo Control el 50% manifestaron un valor menor o igual a 8 ($p = 0,002$). No se observó diferencia alguna entre ambos grupos a las 2hs del postoperatorio ($p = 0,099$). Las diferencias desde el punto de vista clínico fueron menores a las horas 4, 6 y 12, donde el Grupo Ketamina mantuvo constantemente una mediana de un punto por debajo del Grupo Control ($p < 0,001$) (Tabla II).

Tabla II – Distribución de la intensidad del dolor según grupo

	Grupo Ketamina (n=31)	Grupo Control (n=29)	<i>p</i>
Intensidad de dolor (EVN)			
0 hs	6 (5-7)	8 (6-8)	0,002
2 hs	5 (5-6)	5 (5-6)	0,099
4 hs	4 (3-4)	5 (4-6)	<0,001
6 hs	3 (2-4)	4 (3-5)	<0,001
12 hs	2 (1-2)	3 (3-4)	<0,001

Los datos se presentan como mediana (1er cuartil – 3er cuartil) – p : probabilidad asociada al Test U de Mann-Whitney.

En cuanto a la necesidad de rescates con Morfina, sólo 9 de las 31 pacientes del Grupo Ketamina requirieron al menos un rescate, doce (12) menos que en el Grupo Control ($p < 0,001$). De los 9 pacientes que requirieron rescate del Grupo Ketamina, sólo 2 necesitaron un segundo rescate, y ninguno llegó a solicitar un tercero. Distinta fue la situación en el Grupo Control, donde 9 pacientes solicitaron un segundo rescate y 4 un tercero ($p = 0,040$). (Tabla III)

Asimismo, los pacientes del Grupo Control solicitaron antes su primer rescate. En tanto que el 50% de los pacientes del Grupo Ketamina solicitó su primer rescate a los 60 minutos o menos, los del Grupo Control lo hicieron 13 minutos antes en promedio.

Tabla III – Necesidad y Cantidad de rescates con morfina según grupo

	Grupo Ketamina (n=31)	Grupo Control (n=29)	p
Necesidad de rescate con morfina ^a	9 (29%)	21 (72%)	<0,001
Cantidad de rescates con morfina ^b			0,040
1 rescate	7/9	8/21	
2 rescates	2/9	9/21	
3 rescates	0/9	4/21	

Los datos se presentan como: ^a n° (%) – p: probabilidad asociada al Test de Chi-cuadrado de independencia. ^b n° de pacientes/total de pacientes que recibieron al menos un rescate – p: probabilidad asociada al Test de los scores medios.

Tabla IV - Presencia de NVPO y distribución del tiempo transcurrido desde la finalización de la cirugía hasta la movilización independiente del paciente según grupo

	Grupo Ketamina (n=31)	Grupo Control (n=29)	p
Presencia de náuseas y vómitos^a	7 (23%)	13 (45%)	0,068
Tiempo hasta la movilización (min)^b	240 (210-300)	360 (300-420)	<0,001

Los datos se presentan como: ^a n° (%) – p: probabilidad asociada al Test de Chi-cuadrado de independencia. ^b Mediana (1er cuartil – 3er cuartil) – p: probabilidad asociada al Test U de Mann-Whitney.

Si bien la incidencia de NVPO fue del doble en el Grupo Control respecto del Grupo Ketamina (45% vs 23%), estos valores no alcanzaron significación estadística (p = 0,068). Asimismo se puede apreciar que el 50% de los pacientes del Grupo Ketamina comenzó a deambular a las 4hs o antes de finalizada la cirugía, mientras que

el 50% de los pacientes del Grupo Control recién lo hizo a las 6hs o menos ($p = <0,001$) (Tabla IV).

Finalmente, no se presentaron efectos adversos psicomiméticos en ninguna de las 31 pacientes incluidas en el Grupo Ketamina.

DISCUSIÓN

Como pudimos analizar, en el presente trabajo se confirma la hipótesis de que utilizando Ketamina en infusión continua EV a dosis analgésica en el intra y postoperatorio por 12hs se logra reducir la intensidad del DAP y la necesidad de rescates con Morfina en pacientes sometidas a cirugía electiva de histerectomía abdominal.

Solamente en los controles de intensidad de dolor realizados a las 2hs de postoperatorio no se observaron diferencias entre los grupos. Este hallazgo probablemente se encontró influenciado por el primer rescate de opioides que recibió el 72% de los pacientes del grupo control, que en promedio se administró a los 47 minutos de postoperatorio, de modo que cuando se evaluó intensidad del dolor a las 2hs de finalizada la cirugía los niveles plasmáticos de morfina se hallaban en su cénit.

A las horas 4, 6 y 12 el Grupo Ketamina sostuvo una mediana de un punto por debajo del Grupo Control. Nuevamente aquí, los repetitivos rescates que requirió el grupo control (hasta tres) pueden haber tendido a reducir la brecha algésica entre ambos.

Los resultados obtenidos a este respecto son concordantes con los de tres grandes revisiones sistemáticas. En Bell et al, 27 de 37 ensayos demostraron que la ketamina perioperatoria redujo los requerimientos analgésicos de rescate, la intensidad del dolor o ambos.¹⁴ Elia y Trámer mostraron disminuciones significativas en la intensidad del dolor cuando la ketamina se comparó con un control a las 6, 12, 24 y 48hs después de la operación, y el consumo acumulado de morfina a las 24hs fue de 16mg menos que en el grupo control.¹⁵ En la revisión realizada por Laskowski et al. el 78% de los grupos de tratamiento con ketamina requirieron menos analgesia opioide postoperatoria e informaron menos dolor postoperatorio.¹⁶

Asimismo se desprende de nuestros resultados, y de los obtenidos por Zakine et al, que la ketamina cuando se administra en infusión continua durante el postoperatorio tiene un efecto ahorrador de opioides.²⁶ Este efecto se manifiesta no sólo como una

reducción en la cantidad de opioides administrados, sino también en un tiempo más prolongado hasta la necesidad del primer rescate analgésico, que en nuestra serie fue de 13 minutos, muy semejante al valor de 16 minutos obtenido por Elia y Tramér¹⁵.

Las puntuaciones de dolor de nuestro trabajo nos muestran que si bien las pacientes del grupo control solicitaron más rescates de morfina, aun así refirieron experimentar un dolor más intenso que las pacientes del tratamiento con ketamina durante las 12hs de observación. Por otra parte, si bien varias de las pacientes del grupo ketamina también experimentaron dolor moderado a severo (≥ 4 de la EVN) en las primeras 2hs de postoperatorio, el 71% de ellas no solicitó ningún rescate con morfina. Esta discrepancia entre la disminución del consumo de morfina y la falta de efecto sobre los cambios de EVN puede deberse a que la ketamina en dosis subanestésicas afecta el estado emocional y conductual de sujetos sanos, de modo que la disminución en el consumo de opioides podría ser, al menos en cierta medida, el resultado de su efecto en el rendimiento del paciente que no refleja la intensidad del dolor.²⁸

Dado que las técnicas regionales son tan exitosas para disminuir el dolor postoperatorio, supusimos que las mismas actuarían como un factor de confusión que enmascararía la eficacia analgésica de la ketamina. Esto puede explicar en parte que los valores de EVN que obtuvimos fueran relativamente altos en ambos grupos y en comparación con los de trabajos similares que llevaron adelante una analgesia combinada.^{29,30,31}

Respecto al tiempo de la administración de ketamina en el perioperatorio, Zakine et al observaron un grado similar de reducción en la intensidad del dolor tanto cuando la ketamina se administró sólo en el intra como cuando se continuó por 48hs en el postoperatorio, en comparación con un grupo control.²⁶ Sin embargo, observaron un menor consumo de morfina sólo cuando la ketamina se administró tanto intra como postoperatoriamente, lo que sugiere la hipótesis de que el proceso de sensibilización central puede ser inducido no solo durante la cirugía, sino también después de la misma por otros mecanismos de dolor: lesiones inflamatorias, lesión nerviosa, etc.³² Esto explica por qué en nuestro estudio sólo 9 pacientes del Grupo Ketamina solicitaron 1 ó 2 rescates, mientras que del Grupo Control lo hicieron 21, que en algunos casos llegaron a solicitar hasta 3 rescates en el período evaluado.

Otro objetivo de nuestro estudio fue determinar si la ketamina podía reducir los efectos secundarios de la morfina, particularmente las NVPO. A diferencia de Bell et al. y Laskowsky et al. que informaron un efecto beneficioso, no observamos diferencia significativa entre los dos regímenes analgésicos, lo que se halla en consonancia con otros ensayos clínicos, como el de Kwok et al. y Guillou et al., quizás por el limitado número de pacientes incluidos en estas investigaciones y en la nuestra, y por la administración profiláctica de tres antieméticos (metoclopramida, dexametasona y ondansetrón).^{11,14,16,33}

No se presentaron efectos adversos psicomiméticos en ninguna de las 31 pacientes incluidas en el Grupo Ketamina, lo que puede explicarse por dos motivos: a) la administración previa de midazolam, y b) las bajas concentraciones plasmáticas de ketamina alcanzadas con la infusión EV continua a dosis analgésica.

A este respecto Elia y Trámer llegaron a la conclusión de que el mayor riesgo de alucinaciones se encuentra en pacientes despiertos o sedados que reciben ketamina sin benzodiazepinas, y que en pacientes sometidos a anestesia general el riesgo de alucinaciones es bajo e independiente de la premedicación con benzodiazepinas.¹⁵

Un punto clave del postoperatorio es que el tiempo de recuperación del paciente no sea prolongado. En este sentido, el tiempo transcurrido desde la finalización de la cirugía hasta la movilización del paciente apoya la hipótesis originalmente planteada, ya que el 50% de las pacientes del Grupo Ketamina comenzó a moverse a las 4hs o antes, mientras que en el Grupo Control el 50% de las pacientes lo hizo a las 6hs o antes. No pudimos hallar en la bibliografía consultada otros trabajos que evaluaran este dato. Se puede debatir si las diferencias encontradas se deben a una puntuación más baja de EVN en esos momentos.

Este trabajo presenta ciertas limitaciones que debemos mencionar.

En primer lugar, fue cegado para quien recabó los datos, pero el profesional que llevó adelante la anestesia conocía qué pacientes pertenecían a cada grupo.

En segundo lugar, los rescates con morfina no se realizaron de forma estandarizada cuando la intensidad del dolor fue ≥ 4 por EVN, sino a solicitud del paciente, interviniendo en este caso la subjetividad y la tolerancia al dolor de cada sujeto.

En tercer lugar, no se evaluaron otros efectos adversos de la ketamina ni los efectos de infusiones más prolongadas. Tampoco se siguió a los pacientes por un periodo de tiempo mayor para ver si presentaron algún efecto adverso residual.

Una pregunta importante que no se ha abordado en la literatura actual es si la ketamina previene el desarrollo de dolor posquirúrgico crónico, el cual es común en ciertos tipos de intervenciones (ej: toracotomía, mastectomía). Por lo tanto, los estudios con seguimiento a largo plazo en estos grupos de pacientes serían de interés.

Otra interesante línea de investigación sería el uso de ketamina en infusión continua como rescate en pacientes que persisten con dolor severo en el postoperatorio a pesar del tratamiento analgésico de rutina.

Llevando adelante este trabajo de investigación se intenta dimensionar el rol de la ketamina en la analgesia perioperatoria y en la reducción del uso de opioides en cirugías de moderado-alto impacto, como son las histerectomías. La obtención de esta información servirá de sustento para hacer extensiva esta estrategia analgésica a otras intervenciones. En el contexto de la analgesia multimodal, la administración de ketamina permitirá mejorar el control del dolor perioperatorio y así reducir las complicaciones inherentes al inadecuado control del mismo, lo que se traducirá en una mejora en la calidad de la asistencia médica brindada.

CONCLUSIÓN

Nuestros resultados sugieren que la administración EV de Ketamina durante el intra y postoperatorio en cirugía programada de histerectomía abdominal, a una dosis de carga de 0,2mg/kg seguido de una infusión continua de 0,2mg/kg/hora por 12hs, reduce la intensidad del dolor postoperatorio y el número de rescates con morfina. Asimismo permite una deambulación más precoz del paciente en ausencia de efectos adversos psicomiméticos, pero sin reducir la incidencia de NVPO.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Muñoz-Blanco F, Salmerón J, Santiago J et al. "Complicaciones del dolor postoperatorio". Rev Soc Esp Dolor. 2001; 8:194-211.
2. Wilder-Smith OH and Arendt-Nielsen L. "Postoperative Hyperalgesia: its clinical importance and relevance". Anesthesiology. 2006; 104(3):601-607.
3. Johansen A et al. "Persistent postsurgical pain in a general population: prevalence and predictors in the Tromso study". Pain. 2012; 153(7):1390-1396.
4. Rosa-Díaz J, Navarrete Zuazo VM y Díaz-Mendiondo M. "Aspectos básicos del dolor postoperatorio y la analgesia multimodal preventiva". Rev Mex Anest. 2014; 37:18-26.
5. Koppert W, Sittl R, Schuber K. "Differential modulation of remifentanyl-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans". Anesthesiology. 2003; 99:152-159.
6. Gil Martín A, Moreno García M, Sánchez-Rubio Ferrández J et al. "Hyperalgesia asociada al tratamiento con opioides" Rev Soc Esp Dolor. 2014; 21(5).
7. Himmelseher S and Durieux ME. "Ketamine for Perioperative Pain Management". Anesthesiology. 2005; 102:211-220.
8. Gorlin AW, Rosenfeld DM and Ramakrishna H. "Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia". J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2016; 32(2):160-167.
9. Suzuki M. "Role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in postoperative pain management". Curr Opin Anaesthesiol. 2009; 22(5):618-622.
10. Gales A and Maxwell S. "Ketamine: Recent Evidence and Current Uses". Intensive Care. 2018.
11. Kwok RFK, Lim F, Chan MT et al. "Preoperative ketamine improves postoperative analgesia after gynecologic laparoscopic surgery". Anesth Analg. 2004; 98(4):1044-1049.
12. Larrea Aguilar MB. "Ketamina, una Antigua Droga que Renace ante el Dolor. Parte II". Rev El Dolor. 2010; 19(53):30-32.
13. Gao M, Rejaei D and Liu H. "Ketamine use in current clinical practice". Acta Pharmacol Sin. 2016; 37(7):865-872.

14. Bell RF, Dahl JB, Moore RA et al. "Perioperative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review". *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005; 49(10):1405-1428.
15. Elia N and Tramér MR. "Ketamine and postoperative pain: a quantitative systematic review of randomised trials". *Pain*. 2005; 113(1-2):61-70.
16. Laskowski K, Stirling A, McKay WP et al. "A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia". *Can J Anesth*. 2011; 58(10):911-923.
17. McNicol ED, Schumann R and Haroutounian S. "A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain". *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014; 58(10):1199–1213.
18. Morgan CJA and Curran HV. "Ketamine use: a review". *Addiction*. 2012; 107(1):27-38.
19. Strayer RJ and Nelson LS. "Adverse events associated with ketamine for procedural sedation in adults". *Am J Emerg Med*. 2008; 26(9):985-1028.
20. Katalinic N, Lai R, Somogyi A et al. "Ketamine as a new treatment for depression: a review of its efficacy and adverse effects". *Australian NZ J Psychiatry*. 2013; 47(8):710-727.
21. Bhatia A. "Ketamine as an adjunct to patient-controlled analgesia: why, for whom, and how much?" *Can J Anesth*. 2016; 63(3):262-267.
22. Navarrete Zuazo V. "La alternativa de la Ketamina". *Rev Mex Anest*. 2014; 37(1):243-250.
23. Subramaniam K, Subramaniam B and Steinbrook RA. "Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review". *Anesth Analg*. 2004; 99(2):482-495.
24. Matute Crespo M y Montero Matamala A. "Avances farmacológicos en el manejo multimodal de la analgesia perioperatoria". *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2017; 64(8):467-471.
25. Dahl V, Enroe PE, Steen T et al. "Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures"? *Anesth Analg*. 2000; 90(6):1419-1422.
26. Zakine J, Samarcq D, Lorne E et al. "Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: A prospective, randomized, double-blind, controlled study". *Anesth Analg*. 2008; 106(6):1856-1861.

27. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A et al. “Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists”. *Reg Anesth Pain Med*. 2018; 43(5):456-466.
28. Micallief J, Tardieu S, Gentile S et al. “Effects of a subanaesthetic dose of ketamine on emotional and behavioral state in healthy subjects”. *Neurophysiol Clin*. 2003; 33:138–147.
29. Argiriadou H, Himmelseher S, Papagiannopoulou P et al. “Improvement of pain treatment after major abdominal surgery by intravenous S(+)-Ketamine”. *Anesth Analg*. 2004; 98:1413–1418.
30. Aida S, Yamakura T, Baba H et al. “Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy: a randomized double-blind study. *Anesthesiology*. 2000; 92:1624–1630.
31. Ilkjaer S, Nikolajsen L, Hansen TM et al. “Effect of IV ketamine in combination with epidural bupivacaine or epidural morphine on postoperative pain and wound tenderness after renal surgery. *Br J Anaesth*. 1998; 81:707–712.
32. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK, Brennan TJ. “Postoperative pain—clinical implications of basic research”. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007; 21:3-13.
33. 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.