



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Prevención del Dolor Agudo Postoperatorio en Cirugía
Oncológica de Mama: Comparación de Opioides versus
Ketamina como Analgesia Intraoperatoria

Dña. Mirian López Segura

2020



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Prevención del Dolor Agudo Postoperatorio en Cirugía
Oncológica de Mama: Comparación de Opioides versus
Ketamina como Analgesia Intraoperatoria

Dña. Mirian López Segura

2020



PREVENCIÓN DEL DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA DE MAMA: COMPARACIÓN DE OPIOIDES VERSUS KETAMINA COMO ANALGESIA INTRAOPERATORIA

Tesis para optar al grado de Doctor

Presentada por:

Mirian López Segura

Dirigida por:

M^o Elena Estellés Montesinos

Blas García Rojo

Universidad de Murcia

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Murcia, 2020



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. José Luis Aguayo Albasini, Catedrático de Universidad del Área de Cirugía en el Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología,
AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Prevención del dolor agudo postoperatorio en cirugía oncológica de mama: Comparación de opioides versus ketamina como analgesia intraoperatoria", realizada por ó Dª Mirian López Segura , bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 25 de mayo de 2020

EL Tutor Prof. Dr. José Luis aguayo Albasini

25 de Mayo de 2020

Firmante: JOSÉ LUIS AGUAYO ALBASINI: Fecha-hora: 26/05/2020 14:22:06: Emisor del certificado: CN=AAC FNMT, BUENAS D.O.Licencia O=FNMT, FCES



Código seguro de verificación: RUXFMs3a-qmMkhE33-J31qWSEx-DBPs150g

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 2

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D^a. M^a Elena Estellés Montesinos, Doctora de Universidad del Área de Medicina en el Departamento de Cirugía, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Prevención del dolor agudo postoperatorio en cirugía oncológica de mama: Comparación de opioides versus ketamina como analgesia intraoperatoria", realizada por D. Miriam López Segura, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 25 de Mayo de 2020.

Mod:T-20



D. Blas García Rojo, Doctor de Universidad del Área de Medicina
en el Departamento de Cirugía, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Prevención del dolor
agudo postoperatorio en cirugía oncológica de mama: Comparación de opioides versus
ketamina como analgesia intraoperatoria", realizada por D. Miriam López Segura,
bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la
obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 25 de Mayo de 2020

Blas García Rojo.

A mi gran familia, de sangre o no.

AGRADECIMIENTOS

Como afirmaba el escritor y moralista francés, Jean de La Bruyère: «Sólo un exceso es recomendable en el mundo: el exceso de gratitud». Para la elaboración de este trabajo son muchas las personas a las que siempre les estaré profundamente agradecida y sin las cuales nunca hubiera sido posible.

A la Dra. M^a Elena Estellés Montesinos por animarme y apoyarme a la hora de realizar este trabajo, que más que una directora de tesis o mi jefa de servicio, siempre ha sido una madre para mí, ayudándome incondicionalmente tanto en lo profesional como en lo personal.

A mi otro director el Dr. Blas García Rojo, por su paciencia y dedicación a la hora de guiarme por este trabajo. Por sus buenos consejos e inestimable ayuda, como un excelente director pero más aún como un fantástico amigo.

A mi compañero y fabuloso amigo el Dr. Javier Orozco, por ser una persona clave en este trabajo. Me iluminó desde el principio, tanto para la creación como durante el desarrollo del mismo, de una forma totalmente desinteresada.

A una gran mujer, mi compañera María Luz Padilla, referente internacional del dolor, a la que admiro profundamente y de la que tengo tantísimo que aprender aún. Ojalá existieran muchas más personas como ella, con una vocación admirable por su trabajo, dispuestas a cambiar el mundo.

A Guadalupe, nuestra estadística del Servicio Murciano de Salud, por su paciencia infinita.

Al Dr. Aguayo, por sus ánimos y buena disposición para acompañarme durante todo el proceso de este duro trabajo.

A todos mis compañeros anestesiólogos del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena, por su desinteresada ayuda a la hora de recoger y registrar los casos. Al igual que a nuestra fabulosa enfermería, tanto de quirófano como de la Unidad de Reanimación, piezas fundamentales para la realización del estudio.

A mis padres, por su amor infinito. Por ser mis cimientos y enseñarme a perseguir mis sueños desde pequeña. Y a mi hermano, por seguir siendo el pilar fundamental de mi vida.

A Ana R, por darme el impulso final para acabar este trabajo. Por apoyarme incondicionalmente en los altibajos que han ido viniendo por el camino, y por ser mi heroína.

Y por último, a todos los que ya no están pero que nunca se irán. Por dejar su maravillosa huella en mí.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	21
ÍNDICE DE FIGURAS.....	25
ÍNDICE DE TABLAS.....	27
RESUMEN.....	31
1 INTRODUCCIÓN.....	35
1.1 DOLOR COMO CONCEPTO.....	37
1.2 TIPOS DE DOLOR.....	38
1.2.1 CLASIFICACIÓN SEGÚN LA DURACIÓN	38
1.2.2 CLASIFICACIÓN FISIOPATOLÓGICA	40
1.2.3 TIPOS DE DOLOR ATENDIENDO A LA INTENSIDAD	43
1.3 NEUROANATOMÍA DEL DOLOR.....	44
1.3.1 NEUROANATOMÍA EN EL SNP.....	44
1.3.2 NEUROANATOMÍA EN EL SNC	46
1.4 TRANSMISIÓN DEL DOLOR.....	51
1.4.1 CONEXIONES CON EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO	51
1.4.2 SENSIBILIZACIÓN	52
1.4.3 MODULACIÓN DEL DOLOR	54
1.5 EPIDEMIOLOGÍA DEL DOLOR CRÓNICO.....	55
1.6 DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO	56
1.6.1 EFECTOS FISIOPATOLÓGICOS Y CLÍNICOS	58
1.6.2 PREVALENCIA DEL DAP	63
1.6.3 ESTRATEGIA TERAPÉUTICA DEL DAP	66
1.6.4 AGENTES DETERMINANTES DEL DOLOR	68
1.7 PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DEL DAP	71
1.7.1 PREPARACIÓN E INFORMACIÓN	71
1.7.2 EVALUACIÓN DEL DOLOR POSTOPERATORIO	71
1.7.3 FÁRMACOS EMPLEADOS EN LA ANALGESIA POSTOPERATORIA	84
1.7.4 TÉCNICAS ANALGÉSICAS PARA INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS	86
1.7.5 ANALGESIA MULTIMODAL	87
1.8 OPIOIDES Y ANALGESIA.....	89
1.8.1 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS OPIOIDES	90
1.8.2 CLASIFICACIÓN	91

1.8.3	OPIOIDES ANALGÉSICOS DISPONIBLES	94
1.8.4	OPIOIDES EN ANESTESIA GENERAL	101
1.8.5	USO CLÍNICO DE LOS OPIOIDES EN EL DAP	103
1.8.6	EFFECTOS SECUNDARIOS MÁS FRECUENTES DE LOS OPIOIDES	104
1.9	ANESTESIA LIBRE DE OPIOIDES	107
1.10	KETAMINA Y ANALGESIA.....	117
1.10.1	FARMACOLOGÍA.....	117
1.10.2	FÓRMULA ESTRUCTURAL	118
1.10.3	FARMACOCINÉTICA	119
1.10.4	FARMACODINAMIA	120
1.10.5	USOS Y EVIDENCIAS ACTUALES	122
1.10.6	PRECAUCIONES Y LIMITACIONES.....	125
1.11	RELACIÓN ENTRE EL ABORDAJE DEL DAP Y LA PROGRESIÓN TUMORAL	128
1.12	CÁNCER DE MAMA	130
1.12.1	DOLOR POSTMASTECTOMÍA	130
1.12.2	CIRUGÍA EN CÁNCER DE MAMA	131
2	<u>HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....</u>	141
2.1	HIPÓTESIS DE TRABAJO	143
2.2	OBJETIVOS	145
2.2.1	OBJETIVOS PRIMARIOS	145
2.2.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	145
3	<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	147
3.1	SUJETOS DEL ESTUDIO	149
3.1.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	149
3.2	VARIABLES DEL ESTUDIO. DEFINICIONES.....	151
3.2.1	VARIABLES PRINCIPALES	151
3.2.2	VARIABLES SECUNDARIAS.....	152
3.3	DESARROLLO DEL ESTUDIO. TÉCNICA ANESTÉSICA.....	154
3.4	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	159
3.4.1	CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	160
3.5	IMPLICACIONES ÉTICAS	162
4	<u>RESULTADOS.....</u>	163
4.1	RESULTADOS DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMÉTRICAS	165
4.2	RESULTADOS DE LOS PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS.....	167

4.3	RESULTADOS DEL PROCEDIMIENTO ANESTÉSICO	170
4.4	RESULTADOS DE LAS VARIABLES ANALÍTICAS	172
4.4.1	RESULTADOS DE LAS VARIABLES PRINCIPALES	172
4.4.2	RESULTADOS DE LAS VARIABLES SECUNDARIAS	181
5	<u>DISCUSIÓN.....</u>	195
5.1	VARIABLES PRINCIPALES	197
5.2	VARIABLES SECUNDARIAS.....	218
5.3	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	229
6	<u>CONCLUSIONES.....</u>	231
7	<u>ANEXOS</u>	235
8	<u>BIBLIOGRAFÍA.....</u>	243

ABREVIATURAS

- ACTH:** Hormona Adrenocorticotropa.
- ADH:** Hormona Antidiurética.
- ADT:** Antidepresivos Tricíclicos.
- AINEs:** Antiinflamatorios No Esteroideos.
- AMPc:** Adenosín Monofosfato Cíclico.
- ARD:** Amplio Rango Dinámico.
- ASA:** American Association of Anesthesiologists.
- BIS:** índice Biespectral.
- BNM:** Bloqueante Neuromuscular.
- BSGC:** Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela.
- CAM:** Concentración Alveolar Mínima.
- CAP:** Complejo Areola-Pezón.
- CC:** Centímetro Cúbico.
- CD11:** Moléculas de adhesión tumoral.
- CEIC:** Comité de Ética e Investigación Clínica.
- CGRP:** Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina.
- CIE:** Clasificación Internacional de Enfermedades.
- CLS:** Linfocitos T citotóxicos.
- COT:** Cirugía Ortopédica y Traumatológica.
- COX 2:** Inhibidores de la Ciclooxygenasa.
- COXIBs:** Antiinflamatorios No Esteroideos Selectivos.
- DAP:** Dolor Agudo Postoperatorio.
- DCPQ:** Dolor Crónico Post-Quirúrgico.
- DIEP:** Colgajo Perforador Epigástrico Inferior Profundo (siglas en inglés de Deep Inferior Epigastric Perforator).
- DOP, DOR, OP1:** Receptores δ .
- ECA:** Ensayos Clínicos Aleatorizados.
- ECG:** Electrocardiograma.
- EN:** Escala Numérica.
- EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- ERAS:** Enhanced Recovery After Surgery.
- EtO₂:** End-tidal de Oxígeno.
- EVA:** Escala Visual Analógica.
- EVS:** Escala Verbal Simple.
- FAEs:** Fármacos Antiepilépticos.
- FC:** Frecuencia Cardíaca.
- FGF:** Flujo de Gas Fresco.
- FIO₂:** Fracción Inspiratoria de Oxígeno.
- FR:** Frecuencia Respiratoria.
- FRR:** Factor de Restauración Respiratoria.
- G:** Gramos.
- GABA:** Ácido Gamma-Aminobutírico.
- GH:** Hormona del Crecimiento.
- H-3-G:** Hidromorfona-3-Glucorónido.
- HGUSL:** Hospital General Universitario Santa Lucía.
- HIF1- α y HIF2- α :** Factores Hipóxicos Inducibles.
- HTA:** Hipertensión Arterial.
- HUVV:** Hospital Universitario Virgen de la Victoria.
- IASP:** Association for the Study of Pain.
- IC:** Intervalo de Confianza.

ICD: International Classification of Diseases.

ID: Dosis Incremental.

IGAP: Colgajo de Perforantes de la Arteria Glútea Inferior.

IL: Interleuquina.

IM: Intramuscular.

IMC: Índice de Masa Corporal.

ISRN: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina.

ISS: Injury Severity Score.

IV: Intravenoso.

JAHCO: Joint Commission for the Accreditation of Health Care Organizations.

JIMA: Jeringa de Infusión de Mezcla Anestésica.

Kg: Kilogramos.

M-3-G: Glucorónido-3-Morfina.

M-6-G: Glucorónido-6-Morfina.

m: Metros.

MAP: Proteínas Activadas por Mitógenos.

Mg: Miligramos.

min: Minutos.

MOP, MOR, OP3: Receptores μ .

MPQ: McGill Pain Questionnaire.

MRVM: Médula Rostral Ventromedial.

NGF: Factor de Crecimiento Nervioso.

NHMRC: National Health and Medical Research Council.

NK: Células Natural Killer.

NK1: Sustancia P.

NMDA: N-Metil-D-Aspartato.

NMR: Núcleo Magno del Rafe.

NRD: Núcleo Reticular Dorsal.

NRM: Núcleo del Rafe Mayor.

NRS: Escala Numérica del dolor (siglas en inglés de Numeric Rating Scale).

NTS: Núcleo del Tracto Solitario.

NVPO: Náuseas y Vómitos Postoperatorios.

NWC: Número de palabras elegidas.

O₂: Oxígeno.

OFA: Anestesia libre de opioides (por sus siglas en inglés, Anesthesia Free Opioid).

OLA: Anestesia reducida en opioides (por sus siglas en inglés, Anesthesia Less Opioid).

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odds Ratio.

ORL1, NOP, N/OFQ, OP1: Receptor de tipo opioide 1.

P2X3: Receptores Purinérgicos.

PA: Presión Arterial.

PAD: Presión Arterial Diastólica.

PANI: Presión Arterial No Invasiva.

PAS: Presión Arterial Sistólica.

PCA: Analgesia Controlada por el Paciente.

PK: Proteína Quinasa (por sus siglas en inglés Proteín Kinase).

PRI: Índice de Valoración del Dolor.

PROSPECT: Procedure- Specific Pain Management.

RHMM: Programas de Rehabilitación Multimodal.

SAHS: Síndrome de Apnea – Hipopnea del Sueño.

SatO₂: Saturación Arterial de Oxígeno.

SEDAR: Sociedad Española de Anestesia y Reanimación.

SF-MPQ: McGill Pain Questionnaire, versión reducida.

SGAP: Colgajo de perforantes de la Arteria Glútea Superior.

SGP: Sustancia Gris Periacueductal.

SIEA: Colgajo de Arteria Epigástrica Superficial Inferior.

SL: Sublingual.

SNC: Sistema Nervioso Central.

SNP: Sistema Nervioso Periférico.

SOE: Sistema Opioide Endógeno.

SSF: Suero Salino Fisiológico.

TCI: Target-Controlled Infusión.

TETA: Tracto Espinotalámico Anterior.

TETL: Tracto Espinotalámico Lateral.

TIVA: Anestesia Total Intravenosa.

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral α .

TRAM: Colgajo de Músculo Recto Transverso del Abdomen.

TUGF: Colgajo Transversal del Músculo Recto Interno.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

UDAs: Unidades de Dolor Agudo.

VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular.

VS.: Versus.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Láminas de Rexed.....	47
Figura 2: Cronología de la lesión quirúrgica y la recuperación en el eje Y y cronología de las intervenciones analgésicas perioperatorias en el eje X. Representación de las diferencias entre las estrategias de intervención “Analgésia Anticipada” y “Analgésia Preventiva”	69
Figura 3: Escala Visual Analógica.....	73
Figura 4: Escala Descriptiva Verbal.....	74
Figura 5: Escala Numérica del Dolor	74
Figura 6: Orden de los opioides según su potencia.....	101
Figura 7: Estructura química de la ketamina. Se observa un centro quiral en el anillo ciclohexanona dando los isómeros S y R	119
Figura 8: Ventana terapéutica de la ketamina	121
Figura 9: Esquema de técnica anestésica y selección de grupos	158
Figura 10: Árbol de selección de pacientes.....	165
Figura 11: Dolor a los 10 minutos en la Unidad de Reanimación.....	172
Figura 12: Dolor a los 60 minutos en la Unidad de Reanimación.....	173
Figura 13: Dolor a los 90 minutos en la Unidad de Reanimación.....	174
Figura 14: Dolor a las 24 horas en planta de hospitalización.....	174
Figura 15: Distribución de la PAS de todos los pacientes del estudio.....	189
Figura 16: Distribución por grupos de la PAS en los pacientes del estudio.....	190
Figura 17: Distribución de la PAD de todos los pacientes del estudio.....	190
Figura 18: Distribución por grupos de la PAD en los pacientes del estudio.....	191
Figura 19: Distribución de la FC de todos los pacientes del estudio	191
Figura 20: Distribución por grupos de la FC en los pacientes del estudio.....	192
Figura 21: Distribución de la SatO ₂ % de todos los pacientes del estudio.....	192
Figura 22: Distribución por grupos de la SatO ₂ % en los pacientes del estudio.....	193
Figura 23: Concentración de ketamina en el tiempo.....	214

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Diferencias entre dolor agudo y dolor crónico	40
Tabla 2: Diferencias fundamentales entre dolor nociceptivo y dolor neuropático.....	42
Tabla 3: Tipos de dolor y sus características asociadas	57
Tabla 4: Respuesta neuroendocrina y metabólica a la lesión	59
Tabla 5: Factores de riesgo para la cronificación del DAP	62
Tabla 6: Incidencia de DCPQ.....	62
Tabla 7: Predictores DAP. Relación dolor esperado/tipo de cirugía.	64
Tabla 8: Evaluación del dolor en las diferentes edades pediátricas	75
Tabla 9: Versión española de la escala de evaluación de dolor en personas con demencia avanzada: PAIN-AD	77
Tabla 10: Cuestionario de Dolor de McGill (McGill Pain Questionnaire, MPQ).....	80
Tabla 11: Propuestas de puntuaciones sencillas en la vigilancia de los efectos secundarios de la analgesia	83
Tabla 12: Farmacología de los opioides.....	92
Tabla 13: Función de los opioides según el receptor en el que actúen	93
Tabla 14: Usos y dosificación de los opioides más comunes.....	99
Tabla 15: Clasificación de los opioides según vías de administración.....	100
Tabla 16: Farmacocinética de los opioides.....	102
Tabla 17: Dosis de opioides endovenosos para el control del DAP	104
Tabla 18: Efectos adversos de la ketamina	126
Tabla 19: Tipos de mastectomías y extirpación que cada una conlleva.	135
Tabla 20: Indicaciones de las principales técnicas oncológicas conservadoras.....	139
Tabla 21: Características basales de la muestra: variables demográficas y antropométricas de los pacientes.	166
Tabla 22: Intervenciones quirúrgicas realizadas en nuestros pacientes del estudio, clasificadas según grupo	167
Tabla 23: Tiempo quirúrgico, anestésico y desde el fin de analgesia hasta la extubación	168

Tabla 24: Realización de linfadenectomía o BSGC durante la cirugía	168
Tabla 25: Estadio tumoral. Empleo previo de tratamiento coadyuvante a la cirugía	169
Tabla 26: Hipnótico de mantenimiento	170
Tabla 27: Fármacos administrados durante la cirugía.	171
Tabla 28: Dolor en los diferentes espacios de tiempo.....	175
Tabla 29: Regresión logística binaria no ajustada para la predicción de dolor tras 10 minutos de extubación.....	176
Tabla 30: Regresión logística binaria no ajustada para la predicción de dolor tras 60 minutos de extubación.....	176
Tabla 31: Regresión logística binaria no ajustada para la predicción de dolor tras 90 minutos de extubación.....	177
Tabla 32: Regresión logística binaria no ajustada para la predicción de dolor tras 24 horas de extubación	177
Tabla 33: Regresión logística binaria ajustada para la predicción de dolor tras 10 minutos de extubación.....	178
Tabla 34: Regresión logística binaria ajustada para la predicción de dolor tras 60 minutos de extubación.....	178
Tabla 35: Regresión logística binaria ajustada para la predicción de dolor tras 90 minutos de extubación.....	179
Tabla 36: Regresión logística binaria ajustada para la predicción de dolor tras 24 horas de extubación	179
Tabla 37: Cuantificación del dolor mediante Escala Numérica del Dolor (NRS).....	180
Tabla 38: Requerimientos analgésicos postoperatorios.....	181
Tabla 39: Complicaciones tras la extubación inmediata	182
Tabla 40: Calidad de la extubación	182
Tabla 41: Complicaciones registradas en la Unidad de Reanimación	183
Tabla 42: Variables hemodinámicas en la Consulta de Preanestesia	183
Tabla 43: Variables hemodinámicas en la Unidad de Premedicación	184
Tabla 44: Variables hemodinámicas durante la Cirugía.....	185
Tabla 45: Variables hemodinámicas en la Unidad de Reanimación	185
Tabla 46: Variaciones hemodinámicas y de SatO ₂ entre las constantes previas a la administración de opioides/ketamina (Premedicación) y las presentadas durante cirugía.....	186

Tabla 47: Variaciones hemodinámicas y de SatO₂ entre las constantes durante la cirugía y las presentadas en la Unidad de Reanimación 187

Tabla 48: Variaciones hemodinámicas y de SatO₂ entre las constantes previas a la administración de opioides/ketamina (Premedicación) y las presentadas en la Unidad de Reanimación 188

OBJETIVOS

El objetivo principal fue evaluar si la ketamina IV como base de la analgesia intraoperatoria disminuye la incidencia de dolor agudo postoperatorio (DAP) en comparación con el uso de opioides, en pacientes sometidos a cirugía oncológica mamaria. En presencia de DAP, el propósito fue determinar si la intensidad del mismo es inferior cuando se administra ketamina con respecto a opioides, y a su vez, cuantificar la necesidad de rescates analgésicos durante su estancia en la Unidad de Reanimación y a las 24 horas de la intervención. Por otro lado, se valoró la calidad del despertar así como la seguridad anestésica, midiendo además el tiempo de recuperación tras la anestesia general, la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) o las complicaciones respiratorias.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo realizado desde mayo a diciembre de 2017 en el Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena (HGUSL). Se reclutaron 90 pacientes con edades comprendidas entre 18 y 95 años, ASA I-III y diagnóstico de cáncer de mama, programadas para cirugía oncológica y se incluyeron en 2 grupos. Siguiendo la práctica clínica habitual de cada anestesiólogo, en el grupo opioides se empleó fentanilo a 1 - 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ seguido de una infusión continua de remifentanilo 0.01 - 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y un bolo de morfina a 0.05 mg/kg diluido hasta 10 ml de SSF, antes de la extubación; y en el grupo ketamina se realizó una inducción anestésica con ketamina IV a dosis de 0.25 mg/kg y mantenimiento con perfusión continua de ketamina a 2 - 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, además de un bolo de 10 ml de suero salino fisiológico (SSF), para mantener ciego al observador. Se valoró la presencia de complicaciones tras la extubación, así como la calidad subjetiva de la misma. Posteriormente en la Unidad de Reanimación se registró la presencia e intensidad de dolor -mediante la Escala Numérica del Dolor (NRS)-, además de la necesidad de rescate analgésico a los 10, a los 60 y a los 90 minutos. Por otro lado, se registraron las constantes vitales, así como posibles efectos secundarios atribuibles a la ketamina o los opioides. Y para finalizar, a las 24 horas de la cirugía se registró nuevamente la presencia de dolor, el nivel analgésico y la necesidad de rescates en planta de hospitalización.

RESULTADOS

Los resultados muestran que la administración de ketamina IV durante el intraoperatorio de cirugía oncológica mamaria, es más efectiva para la prevención del DAP que el uso de opioides. En todos los intervalos de tiempo medidos, el grupo ketamina IV presentó menos dolor que el grupo opioides ($p < 0.05$). Dicha reducción fue del 83.1 % a los 10 minutos de la extubación, 78.8 % a los 60 minutos, 82.4 % a los 90 minutos y del 97.3 % a las 24 horas de la intervención. La cuantificación del dolor mediante NRS (de 0 a 10) reflejó puntuaciones inferiores en el grupo ketamina, a los 10 minutos (1.07 vs. 2.61), a los 60 minutos (3.29 vs. 1.37), a los 90 minutos (1.46 vs. 0.73) y a las 24 h de la cirugía (1.88 vs. 0.13), con $p < 0.05$.

En cuanto a los requerimientos de analgesia de rescate a las 24 horas de la cirugía, principalmente con AINEs (44.1 % rescate con AINEs vs. 2.4 % con morfina, $p = 0.037$), fueron menores para el grupo ketamina IV ($p = 0.005$) que para el grupo opioides (29.3 % vs. 3.3 %). No obstante, estas diferencias no se observaron durante su estancia en la Unidad de Reanimación ya que ambos grupos requirieron analgesia de rescate de forma similar (46.3 % grupo opioide frente al 36.7 % en grupo ketamina), siendo necesaria la administración de morfina principalmente (18.9 % con AINEs vs. 64.1 % con morfina, $p = 0.635$), y sin alcanzar por tanto diferencias significativas entre grupos ($p = 0.635$).

CONCLUSIONES

La ketamina IV a las dosis mencionadas y comparada con opioides, disminuye la incidencia de DAP en cirugía oncológica mamaria, demostrando además una disminución en la intensidad del dolor cuando éste aparece. La necesidad de rescates analgésicos en planta de hospitalización es más frecuente en el grupo opioides. No se observaron efectos secundarios relevantes, considerándose por tanto una práctica anestésica segura en este tipo de pacientes.

PALABRAS CLAVE

[D007649] Ketamina. [D000701] Opioides. [D010149] Dolor Postoperatorio. [D011182] Cuidados Postoperatorios. [D000698] Analgesia. [D010147] Dimensión del Dolor. [Q000601] Cirugía. [D015412] Mastectomía Segmentaria.

ABSTRACT

OBJECTIVES

The main objective is to assess whether IV ketamine as an intraoperative analgesia basis decreases the incidence of acute postoperative pain (APP) as compared to the use of opioids, in patients undergoing breast cancer surgery. In the presence of APP, the purpose was to determine if its intensity is lower when ketamine was administered with respect to opioids, and in turn, to quantify the need for analgesic rescues during their stay in the Reanimation Unit and 24 hours after the intervention. On the other hand, we assessed the quality of the awakening as well as the anaesthesia safety while checking the recovery time after general anesthesia, the incidence of postoperative nausea and vomiting (PONV) and respiratory complications, comparing both groups.

MATERIALS AND METHODS

This is a descriptive study carried out from May to December 2017 at the Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena (HGUSL). Ninety patients aged between 18 and 95 years, ASA I-III with a diagnosis of breast cancer, scheduled for oncological surgery were recruited. These patients were allotted following the usual clinical practice of each anesthesiologist in two groups, the opioid group used fentanyl at 1 - 2 µg/kg followed by a continuous infusion of remifentanyl 0.01 - 0.3 µg/kg/min and a bolus of morphine at 0.05 mg/kg diluted to 10 ml of PS, before extubation, and the other one, the ketamine group performed an anesthetic induction with IV ketamine at a dose of 0.25 mg/kg and maintenance with continuous ketamine infusion at 2 - 10 µg/kg/min, in addition to a bolus of 10 ml of physiological saline (PS), to keep the observer blind,. The presence of complications after extubation was assessed, as well as its subjective quality. Subsequently, the Reanimation Unit recorded both the presence and intensity of pain -using the Numerical Pain Scale (NPS)- as well as the need for analgesic rescue at 10, 60 and 90 minutes. On the other hand, vital signs were recorded, as well as possible side effects attributable to ketamine or opioids. And finally, 24 hours after surgery, the presence of pain, the analgesic level and the need for rescues at the hospital ward were again recorded.

RESULTS

The results show that IV ketamine administration during intraoperative breast cancer surgery is more effective for the prevention of APP than the use of opioids. In all the measured time intervals, the IV ketamine group presented less pain than the opioid group ($p < 0.05$). The reduction was 83.1 % 10 minutes after extubation, 78.8 % 60 minutes, 82.4 % 90 minutes and 97.3 % 24 hours after surgery. Pain quantification using NPS (from 0 to 10) reflected lower scores in the ketamine group at 10 minutes (1.07 vs. 2.61), at 60 minutes (3.29 vs. 1.37), at 90 minutes (1.46 vs. 0.73) and 24 hours after surgery (1.88 vs. 0.13), with $p < 0.05$.

Regarding rescue analgesia requirements 24 hours after surgery, mainly with NSAIDs (44.1 % rescue with NSAIDs vs. 2.4 % with morphine, $p = 0.037$), these were lower for the IV ketamine group ($p = 0.005$) than for the opioid group (29.3 % vs. 3.3 %). However, these differences were not observed during their stay in the Reanimation Unit, since both groups required rescue analgesia in a similar way (46.3 % opioid group versus 36.7 % in ketamine group), being necessary the administration of morphine (18.9 % with NSAIDs vs. 64.1 % with morphine, $p = 0.635$), and therefore there are no significant differences between groups ($p = 0.635$).

CONCLUSIONS

Parenteral ketamine in the aforementioned doses and compared with opioids, decreases the incidence of APP in breast cancer surgery, also demonstrating a decrease in the pain intensity when it appears. The need for analgesic rescue in hospitalization is more frequent in the opioid group. No significant side effects were observed, therefore it should be considered a safe anesthetic practice for this type of patients.

KEYWORDS

[D007649] Ketamine. [D000701] Opioids. [D010149] Postoperative Pain. [D011182] Postoperative care. [D000698] Analgesia. [D010147] Dimension of Pain. [Q000601] Surgery. [D015412] Segmental Mastectomy.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DOLOR COMO CONCEPTO

De las múltiples definiciones posibles del dolor, podríamos definirlo como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular presente o potencial, o que se describe en términos de dicha lesión”. Dicha definición fue aportada por Merskey en 1979 sufriendo una ligera modificación por el Subcomité de Taxonomía de la International Association for the Study of Pain (IASP) en 1994 y a día de hoy, se trata de la definición más aceptada.

No obstante definir el dolor no es una tarea fácil, ya que no se limita a una percepción meramente nociceptiva, sino que se trata de un proceso subjetivo en el que influyen las condiciones sociales, culturales y particulares del individuo y que lleva ligado, en la mayoría de ocasiones, un enorme componente emocional.

Fue Loeser en el año 1980 el primero en incluir cuatro dimensiones para hablar de dolor: nocicepción, percepción, sufrimiento individual y el comportamiento del dolor, sembrando las bases de lo que se conoce en la actualidad como aspecto multimodal del dolor (1).

La integración de los mecanismos fisiopatológicos del dolor conlleva a la percepción del mismo, y podrían resumirse en los siguientes procesos (2,3):

- **Transducción:** Los receptores nociceptivos son activados por medio del potencial de acción generado al producirse un estímulo nociceptivo.
- **Transmisión:** A través del Sistema Nervioso Periférico (SNP) se produce un ascenso del potencial de acción generado con el estímulo nociceptivo, al Sistema Nervioso Central (SNC).
- **Modulación:** Hace referencia a la mitigación o potenciación que se produce en diferentes puntos de la vía de transmisión nociceptiva del estímulo doloroso.
- **Percepción:** Sería el resultado final de la sensación dolorosa experimentada por el individuo como consecuencia de la integración de las etapas anteriores y los fenómenos psico-conductuales propios del individuo.

1.2 TIPOS DE DOLOR

Como argumentaba Bazako en el año 2003, todos los órganos y estructuras son susceptibles de sufrir un proceso doloroso, pero a pesar de tratarse de un proceso localizado, será causalmente multifactorial. Es necesario una taxonomía que ayude a los clínicos a clasificar los síndromes dolorosos.

En cuanto a las clasificaciones del dolor para su diversa categorización, se podría tener en cuenta la duración, la etiología del mismo, así como su intensidad (2,3).

1.2.1 Clasificación según la duración

En el año 2003, Miró *et al.* dictaminaron las diferencias significativas en cuanto al tipo de dolor atendiendo a la duración del mismo.

Así pues, el **dolor agudo** es aquel que se presenta con una duración inferior a 3 meses (*ICD11 - CódigoMG31*)(4). Suele ser consecuencia de un daño tisular somático o visceral generalmente secundario a un traumatismo, cirugía o enfermedad aguda, con una intensidad proporcional a la lesión que lo provoca. Es un signo de alerta pues sirve para promover la protección y la recuperación del paciente, siendo autolimitado, por lo que desaparece tras la remisión del daño que lo provocó. Se trata por tanto de un síntoma, asociado en el mayor de los casos, a un estado de ansiedad.

El curso temporal del dolor agudo se explica mediante el proceso natural de reparación y cicatrización de la lesión causal. Sin embargo, en este punto es importante remarcar que durante el transcurso de dichos acontecimientos fisiopatológicos que buscan la reparación de la lesión, se pueden producir cambios neuronales que conlleven a la cronificación del mismo, es por esto que resulta de vital importancia proporcionar un tratamiento adecuado para interrumpir el proceso de perpetuación del dolor y con ello, frenar el desarrollo del dolor crónico.

Característicamente, el dolor agudo suele ser de tipo nociceptivo y con frecuencia produce una alteración de los índices autonómicos, verbales o conductuales, sin demasiada afectación/componente vegetativo asociado. La mayoría de los

tratamientos dirigidos a mitigar este tipo de dolor, se centran en la recuperación del daño tisular.

En cuanto al **dolor crónico**, según la IASP y también ahora la ICD-11 (código MG30) (4) se define como aquel dolor que se mantiene o se repite tras 3 meses. No obstante, en algunas patologías concretas como la neuralgia postherpética, el dolor se define como crónico cuando se mantiene tras un mes desde la desaparición de las vesículas.

El curso de inicio en el dolor crónico es similar al dolor agudo, pero a diferencia de este, dura más de lo esperado y se mantiene pese a la curación de la herida o enfermedad que lo originó. Este tipo de dolor carece de valor adaptativo, resultando destructivo física, psicológica y socialmente, sin existir relación aparente entre la magnitud de la lesión y el dolor experimentado. El paciente lo describe en términos afectivos; encontrándose fundamentalmente asociado a la depresión, aunque también se relaciona con la ansiedad. Provoca además la aparición de signos vegetativos, con escasa o nula relación con índices anatómicos, verbales o conductuales.

Es importante señalar como avance histórico en medicina que el dolor crónico sea hoy día considerado como una enfermedad y disponga de codificación propia, recibiendo por fin la relevancia que amerita, ya que se trata de una patología que afecta al 20 % de la población mundial (5–8). Así pues, en 2019 la “International Classification of Diseases” (ICD) o Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de la OMS (Organización Mundial de la Salud) en su 11ª edición, decidió incluir el dolor crónico dentro de su codificación con el objetivo de facilitar el manejo especializado del dolor en todos los entornos clínicos (9).

En resumen, el dolor puede clasificarse en **agudo o crónico** según su etiología, mecanismos fisiopatológicos, sintomatología y función biológica. El dolor agudo establece el síntoma de una enfermedad, y el crónico refiere con frecuencia la propia enfermedad.

Tabla 1: Diferencias entre dolor agudo y dolor crónico.

DOLOR AGUDO	DOLOR CRÓNICO
<ul style="list-style-type: none">- Consecuencia de un daño tisular.- Signo de alerta.- Desaparece con el daño.- Proporcional a la lesión.- Tratamientos dirigidos a la restauración del daño tisular.- Alteración de los índices autonómicos, verbales y conductuales.- Asociado a la ansiedad.- Descrito en términos de sus cualidades sensoriales.- Es un síntoma.	<ul style="list-style-type: none">- Inicio igual al dolor agudo.- Carece de valor biológico.- Persiste a pesar de la curación del daño.- No es proporcional a la lesión.- No responde a los tratamientos encaminados a restaurar el daño.- Responde a morfina y otros opioides.- Aparición de signos vegetativos.- Asociado a la depresión y ansiedad.- Se describe en términos afectivos.- Es una enfermedad.

Fuente: Tabla Adaptada de Miró, 2003 (10).

1.2.2 Clasificación fisiopatológica

En función de los mecanismos fisiopatológicos que lo originan, se definen dos tipos de dolor: dolor nociceptivo y dolor neuropático. Ambos representan los extremos de un abanico de sensaciones integradas en el SNC.

Se define como **dolor nociceptivo**, también conocido como dolor “normal”, fisiológico o “*eudynia*” al que se genera como consecuencia de un estímulo nocivo sobre los tejidos corporales. Aparece como consecuencia de la estimulación de nociceptores Aδ y C (periféricos o profundos), en respuesta a una lesión, enfermedad, inflamación, infección o cirugía. Se trata, por tanto, de una respuesta fisiológica a una agresión y es el tipo de dolor que aparece con mayor frecuencia (11).

En el año 2002 se categorizó el dolor nociceptivo atendiendo a dos categorías (12):

- **Dolor somático:** donde el estímulo procede de cualquier tejido que constituya la estructura del cuerpo. A su vez se divide en superficial, cuando afecta a la piel, o profundo si compromete al conjunto músculo-ligamentoso o a los huesos. Este tipo de dolor es transmitido por fibras sensoriales del SNP hacia el tálamo y corteza cerebral. Se trata de un dolor localizado en la zona dañada, punzante y que se irradia siguiendo los trayectos nerviosos.
- **Dolor visceral:** donde el estímulo es producido en los órganos internos, es decir, en las vísceras. Se trata de un dolor sordo, continuo y profundo, mal localizado, que incluso puede irradiarse a otras zonas como la piel, calificándose entonces como dolor referido. Es frecuente que se acompañe de síntomas neurovegetativos ya que el estímulo puede ser transportado conjuntamente por fibras simpáticas y parasimpáticas.

En cuanto al tratamiento del dolor nociceptivo, suele tener éxito la administración de tratamientos convencionales para el dolor en todas sus escalas analgésicas, dependiendo de la intensidad y limitación del mismo, o bien gracias a las técnicas intervencionistas más novedosas.

Por otro lado, el **dolor neuropático**, también conocido como anormal, patológico o "*maldynia*", según la definición de la IASP, es aquel generado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial, ya sea a nivel central o periférico. En este tipo de dolor se produce afectación de los mecanismos de control y modulación de las vías de transmisión nociceptiva. Normalmente se describe como punzante, quemante, y se acompaña de parestesias, disestesias e hiperalgesia, siendo la característica patognomónica del dolor neuropático la falta de relación causal entre la lesión tisular y el dolor (13).

El dolor neuropático es considerado un problema clínico relevante, con una prevalencia en torno al 8 % (14), tanto por sus características diferenciales como por su respuesta rebelde al tratamiento conservador, siendo necesario el empleo de otro tipo de fármacos como: antidepresivos, Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRN), antidepresivos Tricíclicos (ADT), antiepilépticos (FAEs), capsaicina o lidocaína.

Tanto en el dolor neuropático como en el nociceptivo, las técnicas intervencionistas son una alternativa terapéutica interesante, especialmente en pacientes pluripatológicos polimedicados. No obstante, existe una entidad mixta en la cual se combinan características tanto de dolor nociceptivo como de dolor neuropático, en este caso tanto el diagnóstico como el tratamiento resultan difíciles de plantear.

Tabla 2: Diferencias fundamentales entre dolor nociceptivo y dolor neuropático.

	Dolor Nociceptivo	Dolor Neuropático
Fisiopatología	Estimulación de receptores	Lesión nerviosa periférica o central.
Semiología	Ritmo mecánico o inflamatorio	Componente continuo: Quemazón. Componente fulgurante, intermitente: “descargas eléctricas” Disestesias (“hormigueo”)
Topografía	Regional, sin topografía neurológica	Compatible con origen neurológico periféricos (tronco, raíz) o central (dolor hemicorporal)
Examen clínico	Examen neurológico normal. Respuesta y agresión se corresponden.	Signos de hiposensibilidad (hipoestesia, anestesia) Signos de hipersensibilidad (alodinia). Respuesta y agresión no se corresponden.

La IASP evita separar los aspectos orgánicos y psicológicos del dolor, y defiende la identificación de todos los factores relevantes del mismo para poder abordarlo mejor, considerando éste como un fenómeno experiencial unitario que puede tener más de una causa. Por ello, el DSM-V recoge nuevos trastornos somatomorfos; los trastornos por síntomas somáticos buscan un acercamiento en consonancia con los conocimientos científicos y clínicos, en el que lo somático y lo psicológico se aúnan en vez de oponerse. Buscan una unión dimensional, en la que los factores psicológicos son clave (15).

Por último, existe un nuevo concepto de dolor que fue aceptado por la IASP en 2017, el denominado **dolor nociplástico**. Se define como aquel dolor que surge de la nocicepción alterada a pesar de que no hay evidencia clara de daño tisular real o potencial que cause la activación de nociceptores periféricos, o evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial que cause dolor (16).

1.2.3 Tipos de dolor atendiendo a la intensidad

La Escala Visual Analógica (EVA) es una de las escalas más empleadas para medir el dolor, pero no debemos olvidar que se trata de una valoración subjetiva.

Se trata de una línea horizontal de 100 mm, donde el extremo izquierdo indica la ausencia de dolor, y el extremo derecho el máximo dolor imaginable. El paciente deberá señalar con una marca, en dicha línea, la intensidad del dolor que presenta.

El evaluador deberá transformar dicha marca en una puntuación que va de 0 a 10, clasificando la intensidad del dolor en las siguientes categorías (2):

- **Leve:** menor que 4 sobre 10.
- **Moderado:** mayor o igual a 4 y hasta 7 sobre 10
- **Intenso:** mayor que 7 sobre 10.

1.3 NEUROANATOMÍA DEL DOLOR

En la conducción del dolor se produce una relación bidireccional entre fibras nerviosas portadoras de información. Cuando la señal se registra del SNP y asciende hasta el SNC, hablamos de fibras aferentes del dolor, mientras cuando el estímulo realiza el recorrido inverso, hablamos de fibras eferentes (2,3).

1.3.1 Neuroanatomía en el SNP

Los nociceptores, definidos anteriormente como los receptores del estímulo doloroso, son células especializadas en captar un tipo diferente de información en función de la cual se clasifica en:

- Mecánicos: activados por presión o deformación tisular.
- Térmicos: activador por temperaturas extremas ($> 40 - 45^{\circ}\text{C}$ o $< 15^{\circ}\text{C}$).
- Polimodales: activados por presión o temperatura, además de por el estímulo de células irritantes.
- Silentes: se activan ante la inflamación.
- Específicos de cada tejido.

Dichos nociceptores cuentan con tres características básicas: poseen un umbral de estimulación alto, una capacidad para codificar la intensidad de los estímulos recibidos, así como para diferenciar entre estímulos inocuos y estímulos nocivos. No obstante, carecen de actividad espontánea en ausencia de estimulación nociva previa.

El estímulo doloroso activa a los nociceptores que transfieren información a las neuronas del ganglio de la raíz dorsal, desde las cuales el estímulo viaja a través de la raíz dorsal del nervio espinal, a la médula espinal; vía ascendente del dolor.

Según la velocidad de conducción de las fibras de estas neuronas se clasifican en:

- Fibras A α / β mielínicas: Se trata de fibras con axones mielínicos de gran diámetro (A α de 10 - 20 μ m y β de 5 - 12 μ m) y gran velocidad de conducción, encargadas de transmitir presión, tacto o vibración. Su rápida velocidad de conducción las hace estar implicadas en fenómenos de hiperalgesia y alodinia. Son las responsables de la transmisión del dolor en procesos osteoarticulares, por ejemplo.
- Fibras A δ poco mielinizadas: Son fibras con velocidad de conducción media, ya que poseen pequeño diámetro (2 - 5 μ m). Estas fibras recogen la sensibilidad de los nociceptores encargados de la captación de estímulos mecánicos y térmicos de una forma inmediata, permitiendo poner en marcha a mecanismos de protección.
- Fibras C amielínicas: Son fibras con un diámetro pequeño (0.4 - 1.2 μ m) por lo que presentan baja velocidad de conducción. Son las fibras más prevalentes, y su función principal es complementar la respuesta de las fibras A δ . Estas fibras conducen los estímulos sensitivos captados por receptores polimodales, por lo que la información sensitiva que transportan se traduce en un dolor mal localizado. Algunos nociceptores de fibras C se denominan "silenciosos", y en presencia de inflamación, responden al calor y a estímulos.

El diámetro que presenta cada una de las fibras es importante ya que además de condicionar su velocidad de conducción, influirá en el tiempo necesario para la regeneración nerviosa.

Por otro lado, en el ganglio de la raíz dorsal hay también células de la glía con función homeostática y de modulación del impulso nervioso principalmente, como es el caso de las células satélites, que condicionarán la expresión del estímulo nociceptivo (2,3).

1.3.2 Neuroanatomía en el SNC

- Médula Espinal

El estímulo nociceptivo es recogido por los nociceptores, con cuerpo en los ganglios dorsales, desde los cuales viaja la información hasta la sustancia gris del asta posterior de la médula espinal, para realizar su primera sinapsis con la segunda neurona nociceptiva, también denominada neurona de segundo orden. Esta neurona es la encargada de transmitir la información a centros supraespinales por medio de sus axones.

En la médula espinal el fascículo lateral de Lissauer, o tracto posterolateral, es el responsable de conducir la información de la neurona primaria, por fibras ascendentes o descendentes, antes de que hagan sinapsis en la sustancia gris del asta posterior de la médula, hasta dos o tres niveles superiores o inferiores al de su entrada, si se trata de fibras C, y hasta tres o seis niveles, en el caso de las fibras A δ .

La mayor parte de los somas de las neuronas de segundo orden de la médula espinal se localizan principalmente en las láminas I y V de Rexed, aunque también podrían encontrarse en las láminas II, IV, VI, VII, VIII y X.

Clásicamente se distinguen dos grupos de neuronas nociceptivas, en función de las características de sus aferencias cutáneas (2,3):

- a) **De clase II:** Son neuronas activadas tanto por estímulos aferentes de bajo umbral (no nociceptivos), como por aferencias nociceptivas, por lo que también se denominan multirreceptoras o de amplio rango dinámico (ARD). Se localizan en las capas profundas del asta posterior (IV, V y VI), y en menor medida en las capas superficiales (I, II). Reciben aferencias excitatorias de diferentes tipos de receptores sensoriales cutáneos, musculares y viscerales, siendo incapaces de diferenciar entre estímulos inocuos o nocivos. Poseen campos de receptores muy amplios lo que dificulta la localización del estímulo periférico que recibe, que a diferencia de las neuronas sensoriales, o de clase I, se sensibilizan ante estímulos de repetición.
- b) **De clase III:** Son neuronas que únicamente se activan por aferencias nociceptivas, por lo que son conocidas como nocirreceptoras o nociceptivas

específicas. Se localizan principalmente en la lámina I, y en menor número en la V, con una distribución limitada, por lo que la localización del estímulo periférico suele ser bastante precisa.

Por otro lado, existen otro tipo de neuronas que son activadas exclusivamente por fibras aferentes de bajo umbral y se denominan mecanorreceptoras o de clase I.

En un corte transversal, las neuronas de la sustancia gris de la médula están agrupadas formando doce láminas aplanadas (láminas de Rexed). En el asta posterior se sitúan seis láminas, de las cuales la lámina I y la lámina II son las más importantes, al ser capaces de recibir y proyectar información dolorosa transportada por las fibras A δ y las C a niveles superiores. Por otro lado, en ambas láminas se sitúan también interneuronas con carácter excitatorio o inhibitorio, que inervan otras láminas de la médula espinal. Las fibras A β , sin embargo, finalizarán en la lámina III (2,3).

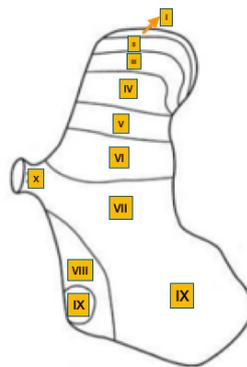


Figura 1: Láminas de Rexed.

Vías ascendentes.

La vía más importante de transmisión del impulso doloroso se denomina Haz Espinotalámico. Se encuentra formado por el 90-95% de los axones de las segundas neuronas, que se han decusado previamente al mismo nivel o dos niveles por encima, dando lugar al cordón anterolateral de la hemimédula contralateral.

El Haz Espinotalámico se encuentra dividido en dos:

- **Tracto Espinotalámico Anterior (TETA).** Encargado de transmitir la información procedente del tacto y la presión.
- **Tracto Espinotalámico Lateral (TETL).** Transmite información dolorosa y térmica. Se trata del más importante, y se divide en los siguientes:
 - **Tracto Neoespinotalámico.** Se encuentra relacionado con el estímulo de supervivencia, lucha y huida. Está formado por fibras A δ , responsables del dolor agudo, con localización precisa. Tras su ascenso, sinapta con la tercera neurona (situada en el núcleo ventral posterolateral del tálamo) proyectando posteriormente la información sensitiva a una zona concreta de la corteza cerebral.
 - **Tracto Paleoespinotalámico.** Está formado por fibras C fundamentalmente, encargadas de transmitir el dolor crónico. A su vez, se divide en:
 - **Tracto Espinoreticular.** Sus fibras sinaptan en núcleos de la formación reticular, ascendiendo al tálamo, hipotálamo y sistema límbico. Es el encargado del componente afectivo del dolor.
 - **Tracto Espinomesencefálico.** Tiene su fin en diversos núcleos mesencefálicos, y está relacionado con el control emocional del dolor.

Por otro lado, la sensibilidad craneofacial se encuentra vehiculizada por el V par craneal principalmente, con la colaboración del VII, IX y X. Desde el ganglio de Gasser, el axón de la primera neurona forma el **Tracto Espinal del Nervio Trigémico** y asciende al bulbo raquídeo. En el núcleo espinal, la segunda neurona, asciende a través del **Tracto Trigeminal** al núcleo ventral posteromedial del tálamo, para proyectarse finalmente en la corteza cerebral somatosensorial (2,3).

- **Estructuras supraespinales**

Como estructuras supraespinales englobamos al tálamo, la corteza cerebral y el sistema límbico, que junto a todas las vías nerviosas encargadas de la transmisión y

modulación del dolor, forman la “red o matriz de dolor”, donde se procesa e integra el proceso doloroso (2,3).

Tálamo

En el tálamo se integra la información nerviosa proveniente de estructuras inferiores y se proyecta a estructuras superiores. Está dividido en dos zonas; paliotálamo, con proyección a la corteza somatosensorial, y troncotálamo, que lo hace al tronco encefálico.

En las zonas anteriormente mencionadas del tálamo se han descrito unos 150 núcleos aproximadamente, siendo los más relevantes los siguientes:

- **Núcleo Ventral Posterolateral.** Al que llega información de áreas bien definidas a través del TETL y de las vísceras (recto, colon, vejiga y riñón). Se distribuye somatotópicamente en la corteza somatosensorial.
- **Núcleo Ventral Posteromedial.** Al que llega información del Nervio Trigémino.
- **Núcleos Mediales e Interlaminares.** Reciben información del tracto paleoespinotalámico y de la formación reticular a través de fibras reticulotalámicas. Se asocia a reacciones motoras y emocionales de aversión, al encontrarse relacionado con el núcleo caudado y con el putamen.
- **Núcleo Submedio.** Al que llegan estímulos suprafisiológicos cutáneos y viscerales. Se relaciona con el componente cognitivo-afectivo del dolor al relacionarse con la corteza prefrontal.

Sistema límbico

En el sistema límbico se pone en marcha el “envoltorio emocional” que va ligado al proceso doloroso:

- **Hipotálamo.** Se encuentra conectado con la médula, el tálamo o el tronco encefálico a través del haz espinohipotalámico. Está relacionado con el componente emocional del dolor, así como con la inhibición del mismo.

- **Amígdala.** Capta información del asta posterior de la médula espinal y al igual que el resto de estructuras, guarda relación con los fenómenos emocionales que acompañan al proceso doloroso, siendo capaz incluso de potenciar la respuesta dolorosa y desarrollar dolor crónico.
- **Ínsula.** También relacionado con el procesamiento y modulación del dolor, formando parte de la corteza cerebral.
- **Corteza cingulada anterior.** Conectada también con otras áreas del sistema límbico y corteza cerebral.

Vías descendentes

Tras el procesamiento de la señal nerviosa recibida por la corteza cerebral, se envía una respuesta reguladora, buscando un equilibrio entre la inhibición y la facilitación de la transmisión dolorosa.

- Vías inhibitorias: Están vehiculizadas a través de las vías descendentes serotoninérgicas y noradrenérgicas, que comprenden los núcleos de la sustancia gris periacueductal, núcleo paragigantocelular reticular dorsal y la médula rostral ventromedial que contiene el núcleo magno del rafe (NMR), teniendo como resultado una función analgésica.
- Vías facilitadoras: Están integradas por el núcleo reticular dorsal (NRD) y el NMR, estando este último relacionado con la potenciación del dolor de tipo neuropático.

1.4 TRANSMISIÓN DEL DOLOR

Para que se produzca la transmisión del dolor debe existir un estímulo capaz de activar y despolarizar los receptores situados en las terminaciones libres periféricas. Existen numerosos tipos de receptores, siendo los más relevantes los receptores de sodio, potasio, calcio, purinérgicos (P2X3), de sustancia P (NK1), de factor de crecimiento nervioso (NGF) o metabotrópicos.

En la primera sinapsis que tiene lugar en el asta posterior de la médula espinal, se liberan neurotransmisores excitadores como el glutamato (primer neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso), sustancia P o el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) capaces de activar a la segunda y sucesiva neuronas, y con ello conducir el estímulo hasta estructuras superiores. Por otro lado, existen también neurotransmisores inhibitorios, como los GABA (neurotransmisores inhibitorios por excelencia). Así pues, los procesos dolorosos se basan en un equilibrio entre ambos neurotransmisores excitadores o inhibidores, adecuándose al estado fisiológico de la célula, por lo que se han diseñado diversas estrategias terapéuticas que han ido dirigidas a actuar a nivel de los receptores de dichos neurotransmisores, bloqueando los excitadores y facilitando los inhibidores.

Por otra parte, se ha demostrado la relación entre las monoaminas y la transmisión del dolor, como sucede por ejemplo con el poder analgésico que presenta la noradrenalina a nivel espinal. La serotonina, al igual que la noradrenalina, está implicada además en el componente afectivo del dolor, como la ansiedad y la depresión, mientras que los opioides endógenos, endocannabinoides, neurotropinas o el factor liberador de la corticotropina, también son piezas claves en el estudio del tratamiento de los procesos dolorosos (2,3).

1.4.1 Conexiones con el Sistema Nervioso Autónomo

Tras un estímulo doloroso se produce una respuesta autonómica simpática que provoca una elevación de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Dicha respuesta podría estar justificada por el ascenso del estímulo por los axones y la sinapsis de la primera neurona en la lámina I a través del TETL hasta la unión pontino-bulbar, en neuronas adrenérgicas/noradrenérgicas en el centro vasomotor.

Existe también cierta inhibición parasimpática al existir conexión entre el núcleo del tracto solitario (NTS) y desde el centro vasomotor (simpático) con la lámina I, implicado en el efecto cardíaco vagal y la taquicardia rápida a los estímulos dolorosos.

El alcance de la conexión funcional existente entre las vías del dolor y el sistema autonómico es difícil de establecer, pero está avalada por numerosos estudios como el que demuestra que el umbral del dolor es mayor en pacientes hipertensos (2,3).

1.4.2 Sensibilización

- Sensibilización periférica

Tras un estímulo doloroso se produce una respuesta inflamatoria con liberación de mediadores que provocan una despolarización mantenida, tanto de los nociceptores estimulados como de los adyacentes, provocando un estado proálgico y con ello la transmisión mantenida del estímulo doloroso.

Dicho proceso sucede en la alodinia, donde se interpretan como dolorosos estímulos inofensivos. Y también en la hiperalgesia, en la que la estimulación repetitiva provoca mayor sensibilidad, umbral bajo y respuesta alargada, incrementando así la señal dolorosa.

Estos cambios afectan también al ganglio de la raíz dorsal donde se produce un reclutamiento adicional de neuronas vecinas, activación de células de la glía, y liberación de transmisores, ampliando la señal dolorosa (2,3).

- Sensibilización central

La ampliación del estímulo doloroso afecta también a estructuras superiores ya que se producen cambios morfológicos y funcionales, que afectan incluso a la expresión genética a través de la afectación de factores de transcripción, o producen una reorganización anatómica de fibras aferentes, de forma que logran transmitir como señales dolorosas estímulos inofensivos como el táctil.

Cuando se producen estímulos de alta intensidad y frecuencia se desencadenan cambios en las segundas neuronas, que aumentan su excitabilidad, provocando incluso la perpetuación del dolor hasta convertirse en crónico. Para ello es necesario una frecuencia de despolarización postsináptica alta, así como activación de receptores metabotrópicos y receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) de glutamato.

Pese a que dichos cambios afectan principalmente al asta posterior, también se han observado a niveles superiores, como el tálamo o la corteza somatosensorial.

Entendemos como neuroplasticidad o plasticidad neuronal a la capacidad que presenta una neurona de experimentar un cambio a nivel estructural. Dicho cambio se produce en tres fases (2,3):

A. Activación

Se produce una actuación repetitiva del estímulo que amplifica una respuesta, y se puede producir tanto a nivel de los nociceptores por autosensibilización, cuando disminuye el umbral de activación tras producirse cambios en los complejos receptor-canal iónico, o heterosensibilización, si aumenta la sensibilidad de la membrana terminal, aún cuando el estímulo haya desaparecido, lo que se conoce como fenómeno de “*wind up*”, si el cambio afecta a nivel del asta posterior de la médula espinal.

B. Modulación

Los cambios inflamatorios provocan cambios en los canales neuronales a través de sustancias como las prostaglandinas, 5HT, bradicinina, noradrenalina, adenosina y factores neurotróficos que tienen su lugar de acción en receptores asociados a proteínas G.

C. Modificación

Se producen sinapsis anormales y transformaciones genéticas (como la producción de sustancia P y factores neurotróficos por las fibras A β). Los factores de crecimiento neuronales que se producen tras una lesión provocan transformaciones en las síntesis de neurotransmisores, canales, receptores y proteínas G, aumentando así

los receptores de membrana y la producción de neuromoduladores, como factores neurotróficos y sustancia P.

1.4.3 Modulación del dolor

- Modulación Periférica

Según Melzack y Wall, las interneuronas sinaptan con las fibras A δ , C y A β en el asta posterior de la médula inhibiendo la transmisión del impulso nervioso. Se trata de una inhibición de un impulso nociceptivo, tacto o vibración, según las fibras que se activen (2,3).

- Modulación central

El proceso doloroso se puede modular también a niveles superiores mediante interacción de las vías descendentes y ascendentes, y de los núcleos intermedios.

Tras un estímulo eléctrico de péptidos, aminoácidos u opioides endógenos, se produce la estimulación de la sustancia gris periacueductal (SGP), los núcleos dorsales del rafe y la formación reticular ventral, que envían proyecciones hacia núcleos bulbares, como el NMR de la médula rostral ventromedial (MRVM) y al asta posterior de la médula espinal inhibiendo la respuesta nociceptiva. Cuenta con la participación de la serotonina y noradrenalina.

Por otro lado, el NMR, contiene dos sistemas neuronales con actividad contraria y alterna; el sistema de células ON (que aumenta la actividad en respuesta a un estímulo nociceptivo periférico y se inhibe con mórficos) y el de células OFF (que disminuyen su actividad ante un estímulo doloroso y se excita con la morfina).

La conducción del impulso nervioso se verá interrumpida tras la hiperpolarización de la célula como consecuencia de la actuación de las interneuronas, inhibiendo así el estímulo doloroso. No obstante, existen vías descendentes que producen el efecto contrario, la amplificación del estímulo doloroso, como el NRD y la MRVM (2,3).

1.5 EPIDEMIOLOGÍA DEL DOLOR CRÓNICO

Existe una prevalencia elevada para el padecimiento de algún tipo de proceso doloroso a lo largo de la vida de un individuo. Ello condiciona la existencia de un problema social, económico y sanitario importante.

El abordaje integrado del dolor, mediante el estudio y formación del mismo en todos sus ámbitos cada vez tiene mayor relevancia, en la medida que es cada vez más necesario para atender a la elevada demanda sanitaria de la población.

En la última encuesta de salud de la población española del 2017 (17) se pone de manifiesto que la artrosis afecta al 18 % de la población, la cervicalgia al 16 % y el dolor lumbar crónico al 19 %. Adicionalmente, los procesos oncológicos afectan al 1,8 % de la población.

Según dicha encuesta, el dolor había estado presente específicamente en las últimas cuatro semanas en el 45 % de la población entrevistada, considerándose de intensidad severa en el 9 %, y alcanzando el 15 % en los mayores de 75 años. Además, este dolor interfiere con las actividades de la vida diaria en el 14 % de la población, incrementándose al 20 % en los mayores de 65 años.

Las cifras anteriormente mencionadas se traducen en un aumento de la demanda de tratamientos analgésicos. En los informes de la Agencia Española de Medicamentos, los analgésicos simples y antiinflamatorios representan las principales categorías de consumo de fármacos, mientras que los opioides representan el 2 % de todo el consumo farmacéutico por número de envases.

1.6 DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO

Si recordamos la definición de la IASP de 1994, definimos dolor como "una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño tisular, real o potencial, o descrita en términos de dicho daño" (18–24).

En el proceso de dolor participan fundamentalmente dos elementos:

- 1) **Elemento nociceptivo:** Tras la activación de un nociceptor, generalmente por una lesión, se activa la transmisión nerviosa del impulso doloroso hasta su procesamiento en el córtex cerebral.
- 2) **Elemento afectivo:** Implica el componente emocional asociado al dolor y será específico de la situación particular del enfermo en un momento determinado. Va ligado al sufrimiento del paciente en el momento, lugar y situación personal en la que se encuentre. La introducción de este elemento da pie al planteamiento de la aparición de dolor sin que exista necesariamente una causa somática que lo justifique.

La "American Association of Anesthesiologists" (ASA) definió en el año 1995 el dolor postoperatorio como "el dolor presente en el enfermo quirúrgico debido a la enfermedad, al procedimiento quirúrgico y sus complicaciones, o a una combinación de ambos", siendo por tanto consecuencia de una agresión directa o indirecta de un acto quirúrgico (25).

Se define agresión indirecta a la se produce como consecuencia de la aplicación de una técnica quirúrgica, anestésica, o de la patología basal (previa a la intervención) que presentaba el paciente y que se reagudiza durante el periodo postoperatorio.

Principalmente, el Dolor Agudo Postoperatorio (DAP) es de tipo nociceptivo somático, pese a que pueda llevar asociado cierto componente visceral y neuropático, especialmente en enfermos vasculares y neuroquirúrgicos desde antes incluso de la propia intervención.

En el DAP se combinan factores fisiológicos, patológicos, emocionales, psicológicos, cognitivos, ambientales y sociales, es lo que se conoce como "experiencia dolorosa". La propia lesión provocará además de dolor, una respuesta al estrés, con la activación consiguiente del componente humoral.

En la siguiente tabla se reflejan las características principales de cada tipo de dolor:

Tabla 3: Tipos de dolor y sus características asociadas.

Factores	Agudo	Agudo Postoperatorio	Crónico
Fisiopatología	Nocicepción	Nocicepción	Mecanismo desconocido
Respuesta estresante	Útil	Perjudicial	Ausente
Factores psicológicos	Mínimos	Significativos	Profundos
Evolución natural	Autolimitado	Autolimitado	Indefinido

El DAP tiene un enorme impacto negativo en los pacientes que son intervenidos. Pese a ser un tipo de dolor que conlleva gran morbilidad y enormes costes sanitarios asociados, el tratamiento del mismo continúa presentado serias limitaciones. El tratamiento del DAP persigue mejorar el bienestar del paciente, así como disminuir la morbilidad asociada, repercutiendo positivamente en el postoperatorio.

Pese la existencia de numerosos protocolos de tratamiento para evitar el DAP, un porcentaje alto de pacientes que son intervenidos diariamente son tratados de forma inadecuada.

En cuanto a los factores que influyen el grado de dolor postoperatorio, se distinguen:

- La intervención quirúrgica.
- Las características del propio paciente.
- La preparación preoperatoria.
- Las posibles complicaciones postoperatorias.

- El tratamiento anestésico.
- La calidad de los cuidados postoperatorios

1.6.1 Efectos fisiopatológicos y clínicos

Cuando se produce el dolor agudo, se activa una respuesta neuroendocrina al estrés, proporcional generalmente a la intensidad del dolor experimentado. En esta respuesta está implicado el hipotálamo y el sistema simpático. Esta activación simpática, aumenta el tono simpático eferente de todas las vísceras, así como lleva asociada la secreción de catecolaminas por la médula suprarrenal.

Durante la cirugía se produce una lesión tisular que desencadena la liberación de sustancias como la histamina, prostaglandinas, sustancia P y otros mediadores de la inflamación como las interleuquinas. Dichos estímulos quirúrgicos son recogidos por terminaciones nerviosas libres periféricas o nociceptores (fibras C amielínicas y fibras A δ) con soma en los ganglios raquídeos, que hacen sinapsis a nivel del asta posterior de la médula espinal, ascendiendo el estímulo hasta centros superiores. A su vez se producen respuestas segmentarias y suprasegmentarias al estrés, perjudiciales especialmente para los pacientes con mayor patología de base y en aquellos donde el procedimiento quirúrgico es más agresivo.

A continuación, se describen los cambios que se producen en el organismo, cuando acontece un hecho doloroso, separados por sistemas.

- Neuroendocrinos y metabólicos

Se produce un aumento de la secreción de hormonas catabólicas (catecolaminas, cortisol y glucagón) y una disminución de secreción de hormonas anabólicas (insulina y testosterona). Además, se puede producir también retención urinaria por el aumento de aldosterona, angiotensina y de la hormona antidiurética. Todo ello trae como consecuencia la retención de agua y sodio, y el aumento de la glucemia, ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos y ácido láctico.

Se movilizan por tanto los sustratos metabólicos de sus depósitos de almacenamiento consumiendo mayor cantidad de oxígeno y produciendo dióxido de carbono, un estado catabólico con balance nitrogenado negativo, acidosis metabólica e hipoxia tisular, que interfiere tanto en la correcta cicatrización de las heridas quirúrgica como en la adecuada defensa inmunológica, favoreciendo así la aparición de complicaciones infecciosas.

Tabla 4: Respuesta neuroendocrina y metabólica a la lesión.

Endocrino	↑ Hormonas catabólicas	↑ ACTH, cortisol, GH, catecolaminas, angiotensina II, aldosterona, glucagón
	↓ Hormonas anabólicas	↓ Insulina, testosterona
Metabólico		
<u>Carbohidratos</u>	Hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina	↑ Glucogenólisis, gluconeogénesis (cortisol, glucagón, GH, adrenalina, ácidos grasos libres) ↓ secreción/activación Insulina
<u>Proteínas</u>	Catabolismo proteínas musculares ↑ síntesis de proteínas de fase aguda	↑ Cortisol, adrenalina, glucagón, IL-1, IL-6, TNF
<u>Lípidos</u>	↑ oxidación y lipólisis	↑ Catecolaminas, cortisol, glucagón, GH

ACTH: hormona adrenocorticotropa, GH: hormona del crecimiento, IL: Interleuquina.

Fuente: Adaptada de NHMRC, 1999 (26).

- **Cardiovasculares**

El dolor conlleva una hiperactividad neuronal simpática que clínicamente se refleja como un incremento de la presión arterial (PA), de la frecuencia cardíaca (FC), del volumen sistólico, del gasto cardíaco, del consumo miocárdico de oxígeno y de las resistencias vasculares sistémicas, aumentando el riesgo de isquemia coronaria y de infarto de miocardio en pacientes susceptibles.

- **Hematológicos**

Tras una intervención quirúrgica se produce un estado de hipercoagulabilidad y adhesión plaquetaria, que unido a la inmovilización del paciente recién intervenido, por miedo al dolor, y a la limitación de la actividad física, favorece el estasis venoso, la agregación plaquetaria, y con ello, la trombosis venosa profunda en miembros inferiores principalmente.

- **Inmunitarios**

Con el DAP se deteriora la función del sistema reticuloendotelial lo que hace al paciente predisponente a sufrir infecciones.

- **Gastrointestinales y urinarios**

El estrés quirúrgico y DAP provocan una hiperactividad simpática que condiciona la aparición de emesis postoperatoria. Existe una asociación entre las Náuseas y Vómitos Postoperatorios (NVPO) y el aumento de las catecolaminas circulantes (adrenalina y noradrenalina liberadas también en la médula adrenal) que estimulan a los receptores α -adrenérgicos de la zona quimiorreceptora a nivel central, donde además están implicados los receptores de serotonina, NK 1 y la estimulación vagal.

Otra explicación a esta asociación entre dolor y NVPO es que el dolor, por si mismo, estimula al SNC facilitando la alerta ante otros estímulos emetógenos, y que la actividad aferente de los nociceptores puede producir expresión de genes en las neuronas del SNC modificando su función y alterando, por tanto, el umbral del vómito a nivel de la zona quimiorreceptora.

Además se produce un aumento de la secreción de jugo gástrico facilitando la aparición de úlceras de estrés.

También puede ocurrir un íleo paralítico, aumento de tono de los esfínteres y distensión abdominal debido a estos mismos impulsos nociceptivos procedentes de las vísceras y de estructuras somáticas, o a la hiperactividad simpática.

Por otro lado, el dolor puede ser el causante de hipotonicidad de la vejiga urinaria provocando dificultad para la micción, y prolongando así la estancia hospitalaria.

- **Respiratorio**

En la cirugía torácica y abdominal alta, el dolor aumenta de forma refleja el tono de los músculos abdominales durante la espiración y disminuye la función del diafragma. Esto provoca alteraciones respiratorias como la disminución de la capacidad vital, del volumen corriente, del volumen residual, de la capacidad residual funcional y del volumen espiratorio máximo en el primer segundo. Se reduce así la distensibilidad pulmonar y muscular, impidiéndose la realización correcta de la inspiración profunda y de la fisioterapia respiratoria de estos pacientes, favoreciendo tanto la retención de secreciones con la consiguiente posibilidad de sobreinfección posterior y aparición de neumonías, como la producción de atelectasias, las cuales pueden conllevar alteración de la difusión por el cortocircuito arteriovenoso que se produce.

- ***Psicológicos:***

El DAP es la mayor causa de miedo, insomnio y ansiedad en los pacientes hospitalizados.

- **Cronificación.**

El dolor agudo no tratado y mantenido en el tiempo corre el riesgo de sufrir una cronificación debido a la aparición de cambios conformacionales de las neuronas a nivel de las astas posteriores de la médula espinal, permaneciendo así el dolor, aunque haya desaparecido la causa que lo originó.

Definimos el Dolor Crónico Post-Quirúrgico (DCPQ) como aquel que se desarrolla después de un procedimiento quirúrgico o una lesión en el tejido (cualquier traumatismo, incluidas las quemaduras) que persiste al menos 3 meses después de la cirugía o trauma en el tejido. Se trata de una definición de exclusión, ya que todas las otras causas de dolor (infección, malignidad recurrente, etc), así como el dolor a raíz de un problema preexistente, deben excluirse.

Tabla 5: Factores de riesgo para la cronificación del DAP.

<p>Factores preoperatorios</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor, moderado a severo > 1 mes de duración. - Reintervención. - Vulnerabilidad psicológica. - Ansiedad preoperatoria. - Sexo femenino. - Adulto joven. - Compensación laboral. - Predisposición genética. - Ineficacia de los sistemas de control nocivos inhibitorios.
<p>Factores intraoperatorios</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Abordaje quirúrgico con riesgo de lesión nerviosa. - Evitar anestesia con óxido nitroso.
<p>Factores postoperatorios</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor (agudo, moderado o severo). - Radioterapia en el área. - Quimioterapia neurotóxica. - Depresión. - Vulnerabilidad psicológica. - Neuroticismo. - Ansiedad.

Fuente: Adaptación Kehlet, 2006; Macrae, 2008; Hinrichs-Rocker, 2009; Wylde, 2011; Johansen, 2014 (27–31).

La incidencia de DCPQ varía según el tipo de intervención quirúrgica realizada: toracotomía, 37,6 %; histerectomía abdominal, 25,1 %; herniorrafía inguinal, 13,6 %; histerectomía vaginal, 11,8 %, y es particularmente frecuente cuando el trauma nervioso es inevitable, como sucede en una amputación, o donde el campo quirúrgico está ricamente innervado, como ocurre con la pared torácica. La prevalencia de dolor intenso tras un año de la cirugía es del 2,2 - 13,2 % (32).

Tabla 6: Incidencia de DCPQ.

Tipo de intervención	Incidencia de DCPQ	Incidencia estimada de dolor crónico severo (>5 fuera de 10/10) (%)
Amputación	30 – 85	5 – 10
Toracotomía	5 – 65	10
Mastectomía	11 – 57	5 – 10
Hernia inguinal	5 – 63	2 – 4
Bypass Coronario	30 – 50	5 – 10
Cesárea abierta	6 – 55	4
Artroplastia de cadera	27	6
Artroplastia de rodilla	44	15
Colecistectomía	3 – 50	No estimado
Vasectomía	0 – 37	No estimado
Cirugía dental	5 - 13	No estimado

Fuente: Adaptación de Kehlet, 2006; Macrae, 2008; Wylde, 2011 (27,28,30).

1.6.2 Prevalencia del DAP

Se realizan más de 300 millones de intervenciones quirúrgicas al año en todo el mundo, cifra que aumenta progresivamente con los años por el envejecimiento poblacional, especialmente en España. En nuestro país, la incidencia de DAP es del 77 - 86 %, similar a la que se presenta en el resto de Europa o en EEUU (33). Respecto a su intensidad, entre el 25 y el 50 % son de características moderas o intensas (34).

Los factores asociados a la prevalencia del DAP son:

1. Asociados al paciente:
 - Edad.
 - Género.

- Información previa del proceso y del procedimiento a realizar.
 - Ansiedad y adaptación al proceso.
 - Catastrofismo.
 - Dolor previo.
 - Tratamiento analgésico.
 - Genética.
2. Asociados al tipo de cirugía:
- Agresividad.
 - Extensión.
 - Duración.
 - Experiencia del cirujano.
 - Programa “fast-track” o de recuperación rápida.
3. Asociados a la analgesia:
- Protocolos específicos.
 - Uso de técnicas locorreregionales.
 - Competencias y habilidades.
 - Recursos.
 - Organización (UDAs).

El tipo de cirugía realizada condicionará la incidencia de dolor; así en cirugía abdominal ronda el 55 %, siendo principalmente de intensidad moderada o severa, mientras que la cirugía ortopédica y traumatológica (COT) es la que mayor incidencia de DAP posee, presentando una incidencia de dolor del 64 % en cirugía de columna, y que asciende al 71 % en cirugía de extremidades (33,35).

Janssen *et al.* en 2008 establecieron los posibles predictores para presentar dolor postoperatorio severo en pacientes sometidos a cirugía mayor con ingreso, extrapolando algunos parámetros para poderlos aplicar a pacientes de cirugía ambulatoria (Tabla 7). Según este estudio hay cirugías como es el caso de la cirugía menor de mama, en las que se esperaría un dolor moderado, y que sin embargo pueden presentar una mayor incidencia de dolor severo, la cual rondaría el 61 %, mientras que en cirugía mamaria mayor ascendería al 67 % (36).

Tabla 7: Predictores DAP. Relación dolor esperado/tipo de cirugía.

Tipo de intervención	Incidencia DAP %	Dolor severo (n) (total n)
Dolor esperado muy bajo		
- Cirugía urológica endoscópica	26	7 (27)
- Cirugía testicular	27	3 (11)
- Cirugía ocular	37	43 (116)
Dolor esperado bajo		
- Faringo y laringoscopia más biopsia	40	8 (20)
- Cirugía de oreja, nariz y garganta	47	130 (277)
- Laparoscopia diagnóstica	48	50 (105)
- Cirugía ginecológica (no abdominal).	49	34 (69)
- Cirugía menor rectal	49	18 (37)
- Cirugía de tejido oral blando	55	21 (38)
- Endarterectomía carotídea	56	5 (9)
Dolor esperado moderado		
- Cirugía de piel o biopsia de ganglio linfático	58	43 (74)
- Procedimientos vasculares periféricos	59	26 (44)
- Cirugía menor de mama	61	39 (64)
- Procedimientos musculares y ligamentosos en extremidades	63	75 (119)
- Cirugía abdominal superior con epidural	63	19 (30)
Dolor esperado alto		
- Cirugía mayor de mama	67	45 (67)
- Cirugía ortopédica traumatólica	68	255 (377)
- Cirugía instrumentalizada (Artroscopia de hombro, cadera/pelvis y extremidades)		
- Cirugía de pared abdominal	69	42 (61)
- Nefrectomía	69	9 (13)

Dolor esperado muy alto		
- Cirugía laparoscópica	76	94 (123)
- Cirugía intraabdominal sin epidural	80	49 (61)
- Amigdalectomía	80	37 (46)
- Cirugía de hernia discal	84	16 (19)
- Cirugía torácica y ortopédica de gran dimensión	85	86 (101)
- Cirugía de tiroides	86	12 (14)
- Cirugía de reconstrucción nerviosa periférica	92	12 (13)
- Histerectomía vaginal	100	7 (7)

Fuente: Tabla adaptada de Janssen *et al*, 2008 (36).

Si analizamos la tabla, observamos cómo la incidencia de DAP severo varía de un procedimiento a otro, poniendo en evidencia la necesidad de distintos agentes anestésicos para cada tipo de cirugía, y cómo en la mayoría de ocasiones sería deseable una optimización de los protocolos para solventar dicho problema.

1.6.3 Estrategia terapéutica del DAP

Se define estrategia terapéutica al conjunto de acciones que se realizan antes, durante y tras un procedimiento quirúrgico con la idea de eliminar, o al menos limitar, el dolor que presenta un paciente tras ser intervenido, y que por definición, se limita hasta las 2 semanas tras el procedimiento quirúrgico.

Este plan estratégico se adecuará a la agresividad de la cirugía y con ello al dolor esperado, al estado previo del paciente, y por supuesto se tendrán en cuenta riesgos y beneficios de cada técnica empleada en particular, así como la experiencia personal del propio paciente.

El “Estudio PATHOS” (que se trata de un estudio observacional sobre la terapia analgésica postoperatoria) es un estudio reciente, prospectivo, observacional y multicéntrico que estudia en profundidad aspectos significativos del dolor postoperatorio en diferentes campos, y pretende identificar opciones de mejora en el tratamiento del mismo. Se basó en una encuesta realizada a anestesiólogos de diferentes hospitales, de una forma anónima, en 7 países diferentes pertenecientes a la Unión Europea

(Alemania, Austria, España, Bélgica, Francia, Portugal y Suiza). En España, los resultados de dicho estudio reflejaron la necesidad de aplicar mejoras en el tratamiento del DAP basándose en fortalecer puntos clave del proceso, focalizándose principalmente en los siguientes problemas:

- Conocimiento erróneo o deficiente de las pautas de tratamiento del DAP por parte de facultativos responsables.
- Desconocimiento de las escalas de evaluación de dolor y de respuesta a los tratamientos empleados para el mismo.
- Carencias en la información proporcionada a los pacientes con respecto a las opciones de tratamiento disponibles del dolor tras ser intervenidos quirúrgicamente, así como de los efectos secundarios del inadecuado tratamiento del mismo.
- Escasez de estructuras organizativas en la mayoría de hospitales, que gestionen el tratamiento y revisión de este tipo de dolor postoperatorio, como unidades de DAP.

Respecto al último punto, matizar que al final de la década de los 80 la incidencia de dolor postoperatorio moderado o severo se situaba entre el 30 y 75 %. Motivo por el cual en el año 1988 Ready *et al.* crearon las “Acute Pain Service”, que no son más que Unidades de Dolor Agudo (UDAs) formadas por médicos anestesiólogos y enfermería.

No obstante, el coste elevado de las mismas propició a que en el año 1994 Rawal *et al.* las convirtieran en unidades de bajo coste, donde el papel fundamental de la organización del proceso de dolor postoperatorio recae sobre la enfermería del dolor, siendo supervisada dentro del mismo Servicio de Anestesiología.

En las UDAs se establecen protocolos y guías clínicas para el tratamiento del dolor postoperatorio, así como se realiza formación para la evaluación del mismo, yendo dirigida a todo el personal que se encuentre en contacto con un paciente quirúrgico. El propio paciente también deberá ser formado e informado para lograr su colaboración en el proceso postquirúrgico.

Así pues, la JAHCO (*Joint Comisión for the Accreditation of Health Care Organizations*), organismo estadounidense dedicado a la acreditación de calidad en los centros sanitarios, ha confeccionado una serie de estándares con la finalidad de mejorar el manejo del dolor hospitalario, basado en los siguientes puntos:

- Asesoramiento de los pacientes sobre el manejo del dolor, como derecho

establecido.

- Conocimiento de las características del propio proceso doloroso; frecuencia, naturaleza e intensidad.
- Formación del paciente para que sea capaz de controlar adecuadamente su dolor tras el alta hospitalaria, y de sus familiares, en los casos en los que sea posible.
- Evaluación continua y sistematizada del nivel del dolor.
- Realización de guías clínicas y protocolos actualizados sobre el manejo del dolor.
- Formación adecuada de los profesionales en el manejo del dolor, así como evaluación continua de conocimientos.

En el año 2006 se creó un grupo de trabajo, conocido como PROSPECT (*Procedure-Specific Pain Management*), en el que cirujanos y anestesiólogos realizaron revisiones sistemáticas sobre el DAP esperado para cada tipo de cirugía, estableciendo recomendaciones de tratamiento para cada una de ellas (37).

Por otro lado, el protocolo ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*) nació en los años 90, promovido por varios grupos de investigadores que tenían por objetivo mejorar la evolución postoperatoria de los pacientes intervenidos de cirugía electiva (38). Surgieron lo que conocemos como programas de rehabilitación multimodal (RHMM), Fast-Track o ERAS que no eran otra cosa que programas multimodales que tienen la finalidad de mitigar la pérdida de la capacidad funcional y facilitar la recuperación en el periodo perioperatorio. Dentro de las medidas adoptadas, se encuentra el control óptimo del dolor, la movilización e ingesta temprana, resultando en una disminución de la estancia y costes hospitalarios.

En los últimos 15 años ha crecido el interés en las vías ERAS, ya que tanto los médicos como especialmente los administradores, analizan con detenimiento los tiempos de recuperación quirúrgica y las estadísticas intrahospitalarias, para mejorar la eficacia y eficiencia asistenciales.

Pese a que el enfoque ERAS para reducir la estancia hospitalaria es multifactorial e incluye objetivos de manejo para varios parámetros perioperatorios, el manejo del dolor postoperatorio debe ser un área primordial del enfoque final (39). De sobra es sabido que los opioides tienen un perfil de efectos secundarios que ralentiza la recuperación hospitalaria, retrasando tanto el alta hospitalaria como el retorno a la normalidad. Por ello, el empleo de técnicas anestésicas como la Anestesia Libre de

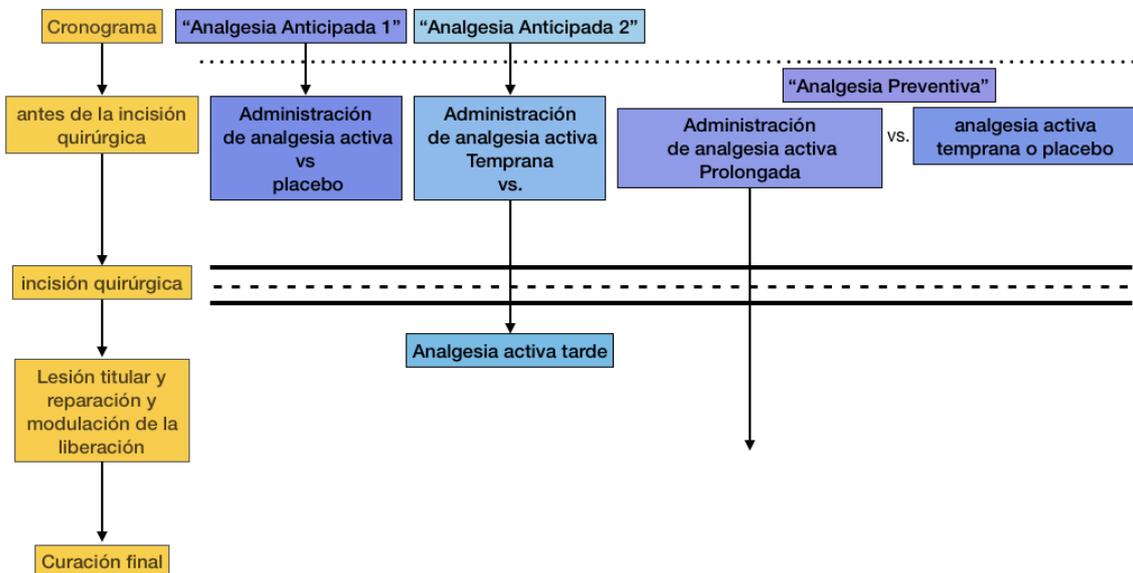
Opioides (OFA, por sus siglas en inglés, Opioid Free Anesthesia) o reducida en opioides (OLA, por sus siglas en inglés, Opioid Less Anesthesia), de las que hablaremos más adelante, serían beneficiosas dentro del enfoque ERAS.

1.6.4 Agentes determinantes del dolor

En el DAP se entremezclan una serie de componentes de naturaleza física, neurofisiológica e inflamatoria que determinan su aparición. El tipo de cirugía, localización, tipo de anestésica y analgésica, así como el carácter personal del propio paciente, son los agentes determinantes más importantes para determinar las características del mismo.

- **Agentes quirúrgicos:** Según la complejidad de la cirugía realizada o su localización, el nivel de dolor esperado variará. Así pues, la cirugía abdominal, torácica y determinadas COTs son las más dolorosas. Por otro lado, la habilidad del cirujano también repercute en el dolor esperado (así como la dimensión de la incisión, el tipo de sutura, o la colocación de dispositivos externos como drenajes).
- **Agentes anestésicos:** El tipo de analgesia administrada antes de la cirugía, durante, así como tras la misma, condicionará la aparición de dolor agudo en las primeras 24 horas. Aquí entra en juego el concepto de “*analgesia anticipada*” (en inglés, pre-emptive analgesia) en la que se instaura analgésica antes de que tenga lugar la incisión quirúrgica (como podría ser la colocación de un catéter epidural) o bien durante la cirugía; a diferencia del término “*analgesia preventiva*”, (en inglés, preventive analgesia) que hace referencia a la modulación del dolor postoperatorio con diferentes maniobras analgésicas realizadas tanto antes como después de la cirugía. Una consideración importante para maximizar el beneficio de cualquier estrategia analgésica es que la intervención activa debe continuarse mientras el estímulo persistente persista, es decir, durante periodo postoperatorio.

Figura 2: Cronología de la lesión quirúrgica y la recuperación en el eje Y y cronología de las intervenciones analgésicas perioperatorias en el eje X. Representación de las diferencias entre las estrategias de intervención “Analgésica Anticipada” y “Analgésica Preventiva”.



Fuente: Tabla adaptada del libro “Essentials of Pain Medicine, 4º Edición”. Benzon, 2017 (40).

- **Agentes psíquicos.** Las manifestaciones psicológicas influyen en la percepción personal del proceso doloroso. Así pues, la ansiedad preoperatoria, la catastrofización y la depresión se asocian a una mayor intensidad del dolor postoperatorio y consumo de analgésicos postoperatorios. La ansiedad es uno de los factores predictivos más significativos (además del dolor preexistente, edad y tipo de cirugía). También existe una asociación constante entre el DPQC y la depresión, así como con la vulnerabilidad psicológica y el estrés (41).
A pesar de que existen estrategias psicológicas encaminadas a mitigar dichas alteraciones psicológicas (como técnicas de relajación, hipnosis, musicoterapia o intervenciones cognitivo-conductuales) su implementación es insuficiente por el momento en nuestro país.

1.7 PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DEL DAP

1.7.1 Preparación e información

La ASA establece una serie de recomendaciones para disminuir la ansiedad del paciente desde el inicio de la atención del mismo. Es necesario abordar al paciente desde la propia consulta preanestésica e incluso desde la quirúrgica, detallándole tanto las opciones quirúrgicas disponibles como técnicas anestésicas posibles, de forma que obtenga toda la información posible en cuanto al proceso al que va a ser sometido, y a cómo esta previsto que suceda el postoperatorio, disminuyendo por tanto su grado de ansiedad ante lo desconocido (42–47).

1.7.2 Evaluación del dolor postoperatorio

La parte más importante para instaurar un tratamiento del dolor, es realizar una evaluación correcta del mismo (42–47).

Se distinguen dos tipos de abordaje básicos para medir el dolor que presenta un paciente, siendo complementarios uno del otro:

- Datos subjetivos transmitidos por el paciente de forma verbal o escrita. Es probablemente la mejor indicación del nivel de dolor en la práctica.
- Datos objetivos obtenidos de la observación de la conducta del paciente ante el dolor, alteraciones bioquímicas o la medición de la respuesta autonómica asociada al dolor, como la frecuencia cardíaca o tensión arterial.

Medir “es el proceso de asignar números a las propiedades específicas de acontecimientos, procesos, objetos o personas” (44). Por tanto, es fundamental medir el dolor, tanto para su diagnóstico, como para el amplio abanico de técnicas y tipos de tratamiento disponibles.

Desde el siglo XIX se intenta cuantificar y traducir la intensidad dolorosa a una variable medible. Tras la Segunda Guerra Mundial, Keele emprendió una serie de estudios psicofisiológicos para entender mejor las técnicas de medición del dolor. Posteriormente, Hardy *et al.* crearon lo que hoy se conoce como analgesiometría, que no es más que la ciencia de la determinación cuantitativa del dolor. Y fue en el año 1959 cuando Beecher comenzó a utilizar las respuestas subjetivas obtenidas por los pacientes para valorar el nivel de dolor que presentaban.

Una medición “ideal” del dolor ha de estar libre de sesgos, ser sensible, simple de aplicar, exacta, fiable y válida para todo tipo de pacientes (44). Así mismo se ha de poder utilizar tanto en dolor crónico como en dolor agudo, y debe proporcionar información inmediata.

- **Valoración Subjetiva**

La valoración del dolor, principalmente mediante una valoración subjetiva, debe realizarse de manera repetida durante su estancia, y debe anotarse en su historia clínica de cara a futuras determinaciones. Pese a que el dolor es una experiencia subjetiva de cada individuo en la que influye el carácter individual, así como diferentes fenómenos externos, existen una serie de escalas que nos sirven para cuantificarlo.

Las **escalas unidimensionales** enfocan al dolor como una única dimensión, valorando únicamente su intensidad. Se trata de escalas validadas, fiables y reproducibles, como por ejemplo la Escala Visual Analógica (EVA), la Escala Verbal Simple (EVS.) y la Escala Numérica del dolor (NRS).

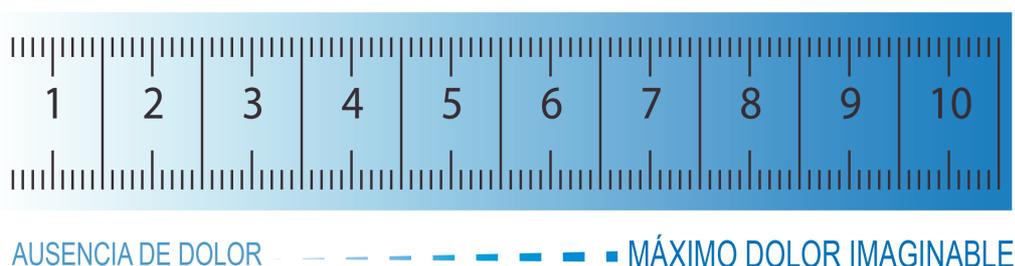
- Escala Visual Analógica (EVA): Fue creada por Scott Huskinson en el año 1976 para valorar diferentes estados de ánimo en pacientes sometidos a estudios psicológicos, alcanzando su protagonismo en el campo de la algimetría. Está basada en una regla de 100 mm, que por la cara del paciente presenta dos extremos; el izquierdo correspondería a la ausencia de dolor y el extremo derecho al máximo dolor imaginable, y es el propio paciente el encargado de mover el cursor entre los extremos según el nivel de dolor experimentado en ese momento, y será desde la otra cara donde se determine la intensidad del dolor en milímetros.

Actualmente es una de las escalas más utilizada ya que es bastante simple, sensible y reproducible para medir el dolor y reevaluarlo en el mismo paciente en diferentes ocasiones, siendo válida y fiable. No obstante, pese a su exactitud, se encuentran un 7 - 11 % de respuestas erróneas, siendo más frecuente en pacientes ancianos.

Mencionar que se ha observado, con relativa frecuencia, que muchos profesionales confunden la escala EVA con la NRS, realizando verdaderamente una NRS, pero denominándola EVA. Y pese a que ambas escalas se traducen en una numeración que va del 0 al 10, no se realizan de la misma forma ni se necesita la misma colaboración por parte del paciente. Con la escala EVA el propio paciente debe señalar su intensidad de dolor en una regla, mientras que con la NRS solo tiene que decir un número del 0 al 10.

Figura 3: Escala Visual Analógica.

ESCALA VISUAL ANALÓGICA



- Escala descriptiva o Verbal simple (EVS): Fue descrita por Keele en el año 1948. En esta escala se emplean palabras para describir la intensidad del dolor. Los descriptores serían “ausencia de dolor”, “dolor leve”, “dolor moderado”, o “dolor intenso”. A cada descriptor se le asigna un número; así pues 0 es igual a no dolor y 4 a dolor intenso. Se trata de una escala fácil de usar, rápida y para todo tipo de pacientes, pero es poco reproducible, ya que una misma palabra puede tener un significado diferente para cada paciente.

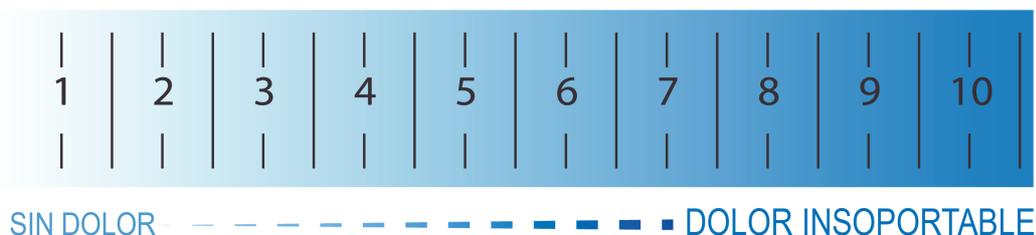
Figura 4: Escala Descriptiva Verbal.



- Escala Numérica del dolor (NRS): De sus siglas en inglés *Numeric Rating Scale*. Fue introducida por Downie en 1987. Los pacientes refieren su intensidad de dolor entre 0 (nada de dolor) y 10 (el peor dolor experimentado nunca). Es una escala muy utilizada en la actualidad por su simplicidad, y es la que se ha escogido para la realización del presente trabajo dada su facilidad de aplicación en el enfermo postquirúrgico, que en muchas ocasiones se encuentra bajo los efectos de la anestesia residual. La presencia de un valor mayor o igual de 4 indica la necesidad de ajuste de tratamiento.

Figura 5: Escala Numérica del Dolor.

ESCALA NUMÉRICA DEL DOLOR



Las escalas anteriormente descritas son escalas unidimensionales donde únicamente se valora la intensidad del dolor. Sin embargo, estas escalas han sido utilizadas también como método bidimensional para valorar el componente anhedónico o discomfort del paciente. No obstante, es cierto que muchos autores cuestionan su validez para evaluar el componente afectivo del dolor además de su intensidad, lo que llevó a la búsqueda de otros métodos de medición que examinen también el componente afectivo del mismo.

En pediatría la medición del dolor puede conllevar incluso más dificultad que la de un adulto, principalmente por la ausencia del desarrollo del lenguaje en etapas tempranas. Se basa en métodos conductuales de observación del niño ante el proceso doloroso, métodos fisiológicos donde se valoran los cambios funcionales producidos por el organismo ante un estímulo doloroso, y métodos autoevaluativos o cognitivos en los que se cuantifica el dolor a través de las expresiones que el niño manifiesta (requieren un mínimo desarrollo psicomotor, por ello no son aplicables a los menores de 4 años; entre 4 y 7 años ya son fiables, y en los mayores de 7 años son muy válidos) (tabla 8) (48).

También en edades avanzadas, especialmente en pacientes con demencias avanzadas, se emplean otras escalas específicas para valorar el dolor, siendo la más empleada la escala PAIN-AD (tabla 9) (49).

Tabla 8: Evaluación del dolor en las diferentes edades pediátricas.

ESCALAS DE DOLOR PEDIÁTRICAS		
1 MES – 3 AÑOS		
ESCALA FISIOLÓGICA CONDUCTUAL		
PARÁMETRO	VALORACIÓN	PUNTOS
TAS BASAL	Incremento <20% Incremento 20-30% Incremento >30%	0 1 2
LLANTO	Ausente Consolable (palabras, caricias) No consolable	0 1 2
ACTIVIDAD MOTORA ESPONTÁNEA	Dormido–Jugando-Tranquilo Moderada-Controlable Intensa-Incontrolable	0 1 2
EXPRESIÓN FACIAL		0 1 2
2-3 AÑOS Evaluación verbal	No expresa dolor Incómodo-duele sin localizar Se queja y localiza el dolor	0 1 2
<2 AÑOS Lenguaje corporal	Dormido - postura normal Hipertonía-miembros agarrotados Protege o toca zona dolorosa	0 1 2

> 3 AÑOS	
ESCALAS SUBJETIVAS	
EDAD	ESCALAS
3 – 7 AÑOS	<ul style="list-style-type: none"> - DIBUJOS FACIALES <li style="text-align: center;">0 1-2 5 6-8 9-10 <li style="text-align: center;">  - ESCALA DE COLOR: <li style="text-align: center;">No dolor  Máximo dolor
7 - 12 AÑOS	<ul style="list-style-type: none"> - NUMÉRICA <li style="text-align: center;">No dolor 0 2 5 8 10 Máximo dolor - ANALÓGICA VISUAL <li style="text-align: center;">No dolor  Máximo dolor - VERBAL <li style="text-align: center;">No dolor – Dolor leve- Dolor moderado – Dolor intenso – Dolor insoportable
> 12 AÑOS	<ul style="list-style-type: none"> - NUMÉRICA  - ANALÓGICA VISUAL  - VERBAL <li style="text-align: center;">No dolor – Dolor leve- Dolor moderado – Dolor intenso – Dolor insoportable

Fuente: Tabla adaptada de Rabanal *et al.*, 2004 (48).

Tabla 9: Versión española de la escala de evaluación de dolor en personas con demencia avanzada: PAIN-AD.

	0	1	2	Puntos
Respiración (independiente de la verbalización-vocalización del dolor)	Normal.	Respiración ocasionalmente dificultosa. Periodos cortos de hiperventilación.	Respiración dificultosa y ruidosa. Largos periodos de tiempo de hiperventilación. Respiración de Cheyne-Stokes.	
Vocalización (verbalización negativa)	Normal.	Gemidos o quejidos ocasionales. Habla con volumen bajo o con desaprobación.	Llamadas agitadas y repetitivas. Gemidos y quejidos en volumen alto. Llanto.	
Expresión facial	Sonriente o inexpresivo.	Triste. Atemorizado. Ceño fruncido.	Muecas de disgusto y desaprobación.	
Lenguaje corporal	Relajado.	Tenso. Camina de forma angustiada. No para quieto con las manos.	Rígido. Puños cerrados. Rodillas flexionadas. Agarra o empuja. Agresividad física.	
Consolabilidad	No necesita que se le consuele.	Se le distrae o se le tranquiliza hablándole o tocándole.	Es imposible consolarle, distraerle o tranquilizarle.	
	Puntuación total			
	0	4	7	10
	Dolor leve	Dolor moderado	Dolor severo	

Fuente: Tabla adaptada de García-Soler *et al.*, 2014 (49).

Surgen así métodos de **evaluación multidimensional** del dolor, centrados en las diferentes sensaciones dolorosas que permiten identificar los distintos síndromes dolorosos con mayor profundidad que las escalas unidimensionales.

- **Escala o cuestionario McGill de dolor:**

Melzack y Torgerson crearon esta escala con la intención de abordar el dolor desde una triple perspectiva: sensorial (descripción del dolor en términos témporo-espaciales), afectivo-motivacional (descripción del dolor en términos de temor, tensión y aspectos neurovegetativos) y evaluativa (descripción del dolor en términos de valoración general).

En este cuestionario se evalúan aspectos cuantitativos y cualitativos del dolor, como la localización, cualidad, propiedades temporales, y por supuesto la intensidad. Es el cuestionario más utilizado para la valoración del dolor crónico.

Posee diferentes partes, bien diferenciadas:

- **Localización del dolor:** Para localizar el dolor se emplea una figura esquematizada del cuerpo humano en la cual el paciente señala las zonas en las que presenta dolor.
- **Cualidad del dolor:** En este apartado se debe elegir dentro de una amplia lista, aquellos adjetivos que definan mejor el tipo de dolor que presenta, y asociado a ellos, un número que permite obtener una puntuación diferente, obteniéndose así finalmente el llamado “Índice de Valoración del Dolor”. Por otro lado, dichos adjetivos están agrupados en diferentes categorías, y todas ellas a su vez, se agrupan en cuatro grandes grupos: sensorial, emocional, valorativo y miscelánea.

Finalmente, la puntuación obtenida en el “Índice de Valoración del Dolor” va a reflejar el modo en el que el paciente califica su experiencia dolorosa y permite al investigador considerar en qué grado afectan los factores emocionales y sensoriales a la experiencia dolorosa.

- **Intensidad del dolor** dividido en 5 categorías de respuesta disponibles.
- **Valoración del dolor** por medio de la aplicación de la escala EVA que va desde “sin dolor” a “dolor insoportable”.

En función de las respuestas anteriores, obtenemos los siguientes resultados:

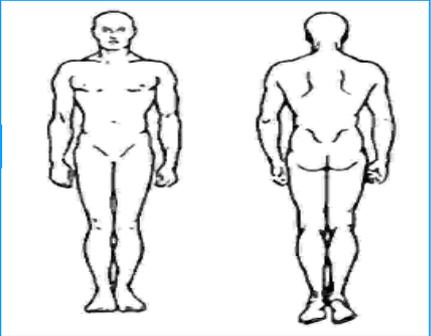
a) Índice de Valoración del dolor (PRI): suma total y de cada una de las cuatro áreas (PRI sensorial, PRI emocional, PRI valorativo y PRI miscelánea).

b) Número de palabras elegidas (NWC): suma del número de adjetivos del dolor escogidos por el paciente.

c) Índice de intensidad del dolor (PPI): respuesta escogida del ítem que indaga este aspecto.

d) Intensidad del dolor según escala visual analógica.

Tabla 10: Cuestionario de dolor de McGill (McGill Pain Questionnaire, MPQ).

CUESTIONARIO DEL DOLOR MCGILL-MELZACK				
NOMBRE Y APELLIDOS: NÚMERO DE HISTORIA: FECHA: DIAGNÓSTICO CLÍNICO:			PARTE 1. LOCALIZACIÓN Señale las zonas de dolor	
PARTE 2. DESCRIPCIÓN Elija una palabra en cada apartado que describa su dolor				
ASPECTOS SENSORIALES				
1 <input type="checkbox"/> Aletea <input type="checkbox"/> Tiembla <input type="checkbox"/> Late <input type="checkbox"/> Palpita <input type="checkbox"/> Golpea <input type="checkbox"/> Martillea	2 <input type="checkbox"/> Brinco <input type="checkbox"/> Destella <input type="checkbox"/> Disparo	3 <input type="checkbox"/> Pincha <input type="checkbox"/> Perfora <input type="checkbox"/> Taladra <input type="checkbox"/> Apuñala <input type="checkbox"/> Lancinante	4 <input type="checkbox"/> Agudo <input type="checkbox"/> Cortante <input type="checkbox"/> Lacerante	ASPECTOS AFECTIVOS
5 <input type="checkbox"/> Pellizca <input type="checkbox"/> Aprieta <input type="checkbox"/> Roe <input type="checkbox"/> Acalambra <input type="checkbox"/> Aplasta	6 <input type="checkbox"/> Tira <input type="checkbox"/> Tracciona <input type="checkbox"/> Arranca	7 <input type="checkbox"/> Calienta <input type="checkbox"/> Quema <input type="checkbox"/> Escalda <input type="checkbox"/> Abrasa	8 <input type="checkbox"/> Hormigueo <input type="checkbox"/> Picor <input type="checkbox"/> Escozor <input type="checkbox"/> Aguijoneo	
	9 <input type="checkbox"/> Sordo <input type="checkbox"/> Penoso <input type="checkbox"/> Hiriente <input type="checkbox"/> Irritante <input type="checkbox"/> Pesado	10 <input type="checkbox"/> Sensible <input type="checkbox"/> Tirante <input type="checkbox"/> Áspero <input type="checkbox"/> Raja		12 <input type="checkbox"/> Marea <input type="checkbox"/> Sofoca
				13 <input type="checkbox"/> Miedo <input type="checkbox"/> Espanto <input type="checkbox"/> Pavor
				14 <input type="checkbox"/> Castigador <input type="checkbox"/> Abrumador <input type="checkbox"/> Cruel <input type="checkbox"/> Rabioso <input type="checkbox"/> Mortificante
				15 <input type="checkbox"/> Desdichado <input type="checkbox"/> Cegador
MISCELÁNEA			ASPECTOS EVALUATIVOS	
17 <input type="checkbox"/> Difuso <input type="checkbox"/> Irradia <input type="checkbox"/> Penetrante <input type="checkbox"/> Punzante	18 <input type="checkbox"/> Apretado <input type="checkbox"/> Entumecido <input type="checkbox"/> Exprimido <input type="checkbox"/> Estrujado <input type="checkbox"/> Desgarrado	19 <input type="checkbox"/> Fresco <input type="checkbox"/> Frío <input type="checkbox"/> Helado	20 <input type="checkbox"/> Desagradable <input type="checkbox"/> Nauseabundo <input type="checkbox"/> Agonístico <input type="checkbox"/> Terrible <input type="checkbox"/> Torturante	16 <input type="checkbox"/> Molesto <input type="checkbox"/> Preocupante <input type="checkbox"/> Apabullante <input type="checkbox"/> Intenso <input type="checkbox"/> Insoportable
PARTE 3. CAMBIOS QUE EXPERIMENTA EL DOLOR Elija la o las palabras que mejor describan el patrón de su dolor				
1 <input type="checkbox"/> Continuo <input type="checkbox"/> Invariable <input type="checkbox"/> Constante	2 <input type="checkbox"/> Rítmico <input type="checkbox"/> Periódico <input type="checkbox"/> Intermitente	3 <input type="checkbox"/> Breve <input type="checkbox"/> Momentáneo <input type="checkbox"/> Transitorio	Factores que alivian el dolor: Factores que agravan el dolor:	
PARTE 4. INTENSIDAD DEL DOLOR (PPI) Escoja la palabra que mejor refleje la intensidad de su dolor				
1 Ligero	2 Molesto	3 Angustioso	4 Horrible	5 Atroz
SISTEMA DE PUNTUACIÓN				
<ul style="list-style-type: none"> • PPI o ÍNDICE DE INTENSIDAD DEL DOLOR: • PRI o ÍNDICE DE VALORACIÓN DEL DOLOR <ul style="list-style-type: none"> ○ PRI SENSORIAL (suma del área sensorial): ○ PRI EMOCIONAL (suma del área emocional): ○ PRI EVALUATIVO (suma del área evaluativa): ○ PRI MISCELÁNEA (suma del área miscelánea): ○ PRI TOTAL (suma de las 4 áreas): • NÚMERO TOTAL DE PALABRAS ESCOGIDAS: 				

Como característica negativa que presenta el MPQ, señalar el elevado tiempo necesario para completar el cuestionario (entre 10 - 20 minutos). Por ello, el propio autor ideó una versión reducida del mismo limitada a 15 adjetivos (SF-MPQ), más asequible que la anterior.

Otra crítica negativa del cuestionario McGill es que carece de la opción “no dolor”, y el vocabulario en ocasiones es difícil de entender por parte del paciente, ya que los adjetivos se interpretan diferente en función de la edad, sexo y nivel socio-cultural del paciente. Además del idioma, ya que la traducción de los adjetivos podría influir también en la interpretación de los mismos. Por ello, en nuestro país, Lázaro *et al.* han creado y validado una versión española de este cuestionario, que consta de 67 adjetivos agrupados en 17 subescalas.

- **Valoración objetiva**

Los datos objetivos como reflejo de un proceso doloroso, observados por el personal médico que atiende a un paciente que es intervenido quirúrgicamente, proporcionan información necesaria para abordar el tratamiento del dolor.

Por ello se han desarrollado técnicas para su valoración, que se detallan a continuación:

- Valoración por un observador independiente, ajeno al proceso quirúrgico, del comportamiento y actitud del paciente ante el evento doloroso. Este tipo de valoración no concuerda mucho con la valoración subjetiva más usada (EVA), por lo que autores como Teske lo consideran un método poco fiable de valoración.
- Medición de parámetros fisiológicos desencadenados ante un proceso doloroso. Se registra mediante la medición de índices neurovegetativos, registros electromiográficos, imágenes de PET y funcionalidad respiratoria. Desde el año 1955 se analiza el patrón respiratorio ante un fenómeno doloroso, traducido en una disminución de la capacidad vital. A raíz de esto, se introdujo el parámetro denominado “Factor de restauración respiratoria” (FRR), que indica la mejoría experimentada en la capacidad vital cuando se administra un analgésico, relacionándolo con los valores en la capacidad vital preoperatorios. Así pues, un

FRR del 100 % correspondería al analgésico ideal y un FRR del 0 % reflejaría la falta de eficacia de dicho analgésico.

- Determinaciones bioquímicas. Cuando acontece un fenómeno de dolor agudo, principalmente tras una intervención quirúrgica, se observa un aumento en los niveles de ciertas hormonas como la ACTH, hormona antidiurética (ADH), aldosterona, cortisol y glucagón, además de niveles elevados de catecolaminas como adrenalina y noradrenalina y de glucosa. Sin embargo, no existe una correlación entre la intensidad del proceso doloroso y el aumento hormonal resultante.

El análisis de la intensidad del dolor no es el único parámetro a valorar en una evaluación completa del dolor. Es necesario incluir datos referentes a distintas cualidades del dolor: las características mecánicas del dolor, dosis de analgesia requerida como rescate, tiempo de inicio de acción y duración del efecto de la misma, así como los efectos secundarios presentados, siendo las NVPO los que aparecen con mayor frecuencia. Actualmente en la práctica clínica se ha introducido una escala descriptiva para valorar el alivio del dolor, donde 0 es no alivio del dolor, 1 es alivio ligero, 2 es alivio moderado y 3 es alivio completo.

Por otro lado, cuando aplicamos un tratamiento analgésico a un enfermo que ha sido intervenido debemos vigilar una serie de parámetros, en función de los fármacos utilizados y la técnica anestésica. Esos datos deben ser reflejados, al igual que la evaluación del dolor, en una hoja personalizada del paciente.

Cada hospital presenta unos protocolos específicos de valoración, variando considerablemente de uno a otro. No obstante, en el año 2007 se ideó una propuesta de vigilancia de los efectos secundarios de la analgesia que se detallan a continuación:

Tabla 11: *Propuestas de puntuaciones sencillas en la vigilancia de los efectos secundarios de la analgesia.*

Respiración	0.- Respiración regular y frecuencia respiratoria (FR) > 10 ciclos por minuto (cpm) 1.- Ronquidos y FR > 10 cpm 2.- Respiración irregular, obstrucción, tiraje o FR < 10 cpm 3.- Pausas respiratorias o apnea
Estado de conciencia	0.- Despierto 1.- Somnoliento por momentos, fácil de despertar 2.- Somnoliento la mayor parte del tiempo, se despierta con estímulos verbales 3.- Somnoliento la mayor parte del tiempo, se despierta con estimulación táctil
Valoración del bloqueo motor. Escala de Bromage	0.- Ausencia de bloqueo motor 1.- Imposibilidad de elevar las piernas extendidas 2.- Imposibilidad de flexionar las rodillas 3.- Imposibilidad de flexionar los tobillos

Fuente: Adaptación de Viel *et al.*, 2007 (50).

Como observamos, respecto a la respiración se valora la regularidad y frecuencia, mientras que en la valoración del estado de conciencia el paciente puede variar desde despierto, somnoliento a totalmente dormido, siendo necesaria la estimulación táctil para despertarlo. En los tratamientos que empleen opioides, es necesario detallar los efectos secundarios atribuibles a éstos como prurito, NVPO o retención urinaria. Si se administra una técnica epidural, hay que vigilar la estabilidad hemodinámica, el nivel sensitivo alcanzado y si existe bloqueo motor. Y si se ha realizado un bloqueo periférico vigilar la eficacia sensitiva del mismo, principalmente.

- **Valoración psicológica**

Degood (51) considera que para realizar una valoración adecuada del dolor se deben considerar factores afectivos, cognitivos y conductuales como:

- El estado cognitivo del paciente, su conducta ante el dolor y su estado de ánimo.
- La personalidad premórbida.
- Los factores ambientales que influyan en el dolor.

Se deben analizar los factores psicosociales que influyen en la experiencia del proceso doloroso, así como los factores que influyen en la respuesta al tratamiento, por ello es vital realizar una buena anamnesis para conocer el estado basal del paciente. Su actividad social, nivel educativo, actividad profesional o nivel de información condicionarán tanto su sintomatología como la respuesta al tratamiento.

Se han ideado por tanto diferentes cuestionarios que valoran estos factores; el “Psychosocial Pain Inventory”, el “McGill Comprehensive Pain Questionnaire”, el “Pain Profile”, o el “Westha-ven-Yale Multidimensional Pain Inventory”.

Existen además pruebas psicológicas objetivas para valorar el proceso doloroso como el “Minnesota Multiphasic Personality Inventory”, el “Million Behavioral Health Inventory”, el “Symptom Checklist”, el “Beck Depression Inventory” y el “State Trait Anxiety Inventory”. El “Minnesota Multiphasic Personality Inventory” es el más utilizado por su utilidad demostrada para relacionar trastornos emocionales y de la personalidad preexistentes con la sintomatología dolorosa, y su relación con la respuesta al tratamiento.

1.7.3 Fármacos empleados en la analgesia postoperatoria

Normalmente para una intervención quirúrgica se emplean fármacos que son administrados por vía IV ya que presenta un inicio de acción más rápido. A continuación, se detallan características genéricas de los fármacos más empleados.

- **Paracetamol:** Cuenta con un rápido inicio de acción, y cuando se asocia a otros fármacos potencia el efecto de los mismos. Así reduce el consumo de opioides o mejora la calidad de analgesia con Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs), careciendo prácticamente de efectos secundarios. Su dosis máxima es de 4 g al

día, que no se debe sobrepasar ya que se corre el riesgo de provocar insuficiencia hepática fulminante. Se ha demostrado que su eficacia es mayor si es administrado entre 30 y 60 minutos antes de finalizar una cirugía.

- **AINEs:** Por sus efectos secundarios a nivel sistémico, tan solo existe un número limitado de los mismos para administración IV como el ketoprofeno (único utilizado en Francia), ketorolaco, ibuprofeno, dexketoprofeno y metamizol. Se utilizan con frecuencia en infusión continua en el postoperatorio inmediato, pero también es frecuente su uso en dosis única.
- **Antiinflamatorios no esteroideos selectivos (COXIBs).** Realizan su acción a través de la inhibición de la ciclooxigenasa inducible (COX 2), disminuyendo así los principales efectos secundarios como la toxicidad renal y mayor riesgo de hemorragia. Sin embargo, ninguno de estos fármacos, salvo el parecoxib a dosis única, ha demostrado ser efectivo como analgesia postoperatoria, al ser el único de esta familia con administración IV.
- **Opioides:** Se dividen en opioides menores y mayores, siendo los fármacos por excelencia en el DAP de características moderadas - severas. El opioide menor más empleado frecuentemente es el tramadol, pero presenta numerosos efectos secundarios como NVPO o cefaleas, por lo que se suele utilizar junto a otros fármacos como el paracetamol. Su dosis máxima de 100 mg IV y a dosis equipotentes presenta menos efectos secundarios que otros opioides, como depresión respiratoria o íleo. Como opioide mayor, la morfina es el opioide más empleado en las Unidades de Reanimación. Así pues, se suele utilizar en bolos de 1 a 3 mg a intervalos de 3 a 5 minutos, sin que haya consenso a fecha de hoy sobre la dosis o intervalo óptimo. Tras el fracaso de los mismos, se suele administrar una perfusión continua IV que evita los efectos secundarios de los picos intermitentes.
- **Anestésicos locales:** Se utilizan con frecuencia para la anestesia locorregional, tanto en bloqueos periféricos como centrales, solos o en combinación con opioides. Los más empleados por su larga duración de acción son la bupivacaína, levobupivacaína (menos cardiotoxica que la primera) y la ropivacaína. El lugar de administración y la dosis total, en función de su concentración, influye en las características analgésicas y el bloqueo motor alcanzado. En general, estos fármacos suelen producir menos efectos secundarios relacionados con la estabilidad hemodinámica y respiratoria, por lo

que son ampliamente utilizados, incluso en infusión continua a través de un elastómero o bomba PCA (técnica anestésica controlada por el paciente). Se pueden administrar por varias vías, siendo frecuente su empleo en técnicas locorreregionales, tanto neuroaxiales como periféricas. Dichas técnicas se realizan con frecuencia antes de la cirugía para beneficiarse de la analgesia que proporcionan durante la misma. Por otro lado, también se pueden administrar de forma tópica o incluso a nivel intraperitoneal, en cirugía laparoscópica. Consideración especial dentro de este grupo merece la lidocaína, al tratarse de un anestésico local que se puede administrar IV mostrando beneficios analgésicos, entre otros.

1.7.4 Técnicas analgésicas para intervenciones quirúrgicas

- **Fármacos intravenosos:** paracetamol, AINEs, opioides, anestésicos locales, ketamina, magnesio, corticoides. Pueden ser administrados en bolo, infusión continua o mediante PCA, y suelen administrarse antes, durante o tras la intervención quirúrgica (50,52–55).
- **Técnica locorreional (50,52–55):**
 - **Neuroaxial:** Con anestésicos locales con o sin opioides, administrados por vía epidural, en bolos, infusión continua o en PCA. Se puede iniciar su administración antes, durante o después de la intervención quirúrgica. La vía intratecal se suele utilizar en la raquianestesia antes de la cirugía de hemiabdomen inferior o miembros inferiores. Además, se puede administrar morfina por esta vía para lograr control analgésico postoperatorio. La adición de clonidina intratecal a la morfina intratecal da como resultado una analgesia más duradera y una reducción de los requerimientos de opioides, según numerosos estudios.
 - **Regional:** Se realizan numerosos bloqueos a nivel de nervios periféricos, antes o tras una intervención quirúrgica, como inyección única o continua a través de catéter perineural, siendo los más frecuentes los siguientes:
 - Bloqueos de miembro superior: incluimos el bloqueo interescalénico, supraclavicular, infraclavicular y axilar.

- Bloqueos de miembro inferior: el bloqueo femoral por vía anterior y el bloqueo ciático proximal o distal en fosa poplítea se realizan frecuentemente en COT.
 - Bloqueos del tronco: se utilizan con relativa frecuencia en cirugía abdominal y cirugía pediátrica. El bloqueo paravertebral es muy efectivo en cirugía de mama.
- **Infiltraciones:** De la incisión quirúrgica con anestésicos locales, técnica realizada normalmente por el cirujano (preincisional o postincisional), potenciando el efecto analgésico tras la cirugía. También se podría colocar un catéter incisional en el plano musculoaponeurótico parietal abdominal en el caso de cirugía abdominal (50,52–55).
- **Tópica:** En algunos tipos de cirugía los anestésicos locales proporcionan una reducción moderada del dolor postoperatorio, en las cuales la administración del anestésico local parece proporcionar un nivel de analgesia similar al de la infiltración. Algunos tipos de cirugía se beneficia de la administración tópica de anestésicos locales, como la cirugía oftalmológica o la cirugía urológica, con el empleo de lidocaína en el gel urológico (50,52–55).

1.7.5 Analgesia multimodal

Tras una intervención quirúrgica, el nivel de dolor presentado varía de un paciente a otro en función de la intervención que se realiza y del componente sensitivo-emocional que acompaña al mismo. Según las recomendaciones “Task Force” de la ASA, la técnica analgésica debe individualizarse según la necesidad del paciente, la seguridad del mismo, o de la vigilancia que se le proporcione tras su administración para reconocer precozmente los posibles efectos secundarios.

Aquí nace el concepto de analgesia multimodal, también conocida como analgesia balanceada multimodal, en el que se incluye la administración de 2 o más fármacos pertenecientes a diferentes grupos, y por lo tanto, con diferentes mecanismos de acción por la misma o diferente vía, para potenciar así la calidad analgésica, a la vez que se logra disminuir la dosis total administrada de cada uno de los fármacos y con ello, los efectos secundarios de los mismos.

Siempre que sea posible es necesario aplicar una técnica de analgesia multimodal a nuestros pacientes, optando por técnicas de bloqueo regional preferiblemente y, salvo excepciones, aplicar terapia antiinflamatoria pautada en el tiempo, incluyendo la administración de analgésicos de primer nivel como el paracetamol o de fármacos neuromoduladores como la gabapentina o pregabalina. La clave del éxito de esta práctica analgésica consiste en proporcionar una analgesia óptima, en las máximas condiciones de seguridad posibles.

En definitiva, el tratamiento individualizado del DAP, junto con la disminución del estrés preoperatorio, rehabilitación y la ingesta precoz, además de una adecuada técnica quirúrgica, disminuyen la morbimortalidad postoperatoria y el riesgo de cronificación del dolor, siendo la base del manejo actual del paciente quirúrgico.

1.8 OPIOIDES Y ANALGESIA

Desde hace más de 5000 años a. C. el opio se cultiva con fines medicinales. En el año 1806 Friederich Sertürmer aisló el principio activo del opio, al que denominó morfina, como referencia al Dios del sueño en la literatura griega.

Posteriormente se fueron descubriendo más de 20 alcaloides distintos del opio, como la papaverina o la codeína en 1848 y 1932 respectivamente. Fue hacia la mitad del siglo XIX cuando se hizo popular el uso de alcaloides puros, en lugar de los preparados del opio en bruto.

En el año 1973 Candance Pert descubrió las áreas cerebrales a las que la morfina se unía de una manera específica, y a las que denominó “receptores de la morfina”. Posteriormente se identificaron los ligandos endógenos de dichos receptores, y con ello se inició la investigación en el desarrollo y síntesis de compuestos exógenos con capacidad de unión a dichos receptores.

A partir de entonces, los opioides han sido estudiados ampliamente y en función de sus características principales fueron diferenciándose hasta convertirse en la amplia familia que se conoce actualmente. Es indiscutible que se tratan de los fármacos analgésicos por excelencia, siendo la base del tratamiento antiálgico tanto del dolor agudo como del dolor crónico. En España se comercializan diferentes tipos de opioides que son usados por distintas vías de administración, siendo la morfina el opioide de referencia (56–58).

En cuanto a la terminología, se debe conocer la diferencia entre:

- **Opiáceo:** Se refiere a una sustancia que deriva del opio. En este grupo se encuentra la morfina, codeína, y la tebaína, además de una gran variedad de sustancias semisintéticas y sintéticas derivadas de ellas.
- **Opioide:** Se trata de una sustancia que presenta afinidad por los receptores opioides, estimulándolos o bloqueándolos; es decir, realiza agonismo o antagonismo de los receptores opioides. Encontramos opioides endógenos (péptidos opioides, como las endorfinas) y exógenos (derivados naturales y semisintéticos del opio, así como opioides sintéticos).

1.8.1 Mecanismo de acción de los opioides

Los opioides realizan su acción gracias a su fijación a receptores específicos. Se unen a proteínas G de tipo Gi/o inhibiendo la adenilato ciclasa y disminuyendo así el contenido intracelular de adenosín monofosfato cíclico (AMPc), además de la actividad de la proteinquinasa dependiente de AMPc o proteína quinasa (PKA), provocando una disminución de la fosforilación de proteínas.

A su vez, provocan una apertura de los canales de potasio traduciéndose en una hiperpolarización celular a nivel postsináptico y una inhibición de la apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje, disminuyendo por tanto la liberación de neurotransmisores a nivel presináptico. Todo ello se traduce en una disminución de la excitabilidad neuronal.

Por otro lado, los receptores opioides tienen la capacidad de unirse a muchos sistemas de segundos mensajeros, como las proteínas activadas por mitógenos (MAP) cinasas o la cascada de la fosfolipasa C, provocando la formación de inositol trifosfato y de diacilglicerol.

La administración continuada de opioides produce cambios moleculares y de la expresión génica, siendo los responsables de los fenómenos de tolerancia, dependencia y abstinencia. Así pues, la variabilidad en la respuesta que provocan se basa en el polimorfismo de los receptores, la duración de acción de su efecto, las interacciones con complejos de receptores a los que se unen, las características de la activación intracelular y el tránsito intracelular que tiene lugar en estos receptores principalmente.

En cuanto al efecto analgésico que presentan los opioides a nivel medular y el tronco cerebral, se ha estudiado con profundidad la vía descendente, que une el núcleo del NRM, la SGP y el asta dorsal. Así pues, cuando el NRM o la SGP son estimulados, se obtiene analgesia.

Podemos concluir que los efectos analgésicos de los opioides son debidos a la activación del Sistema Opiode Endógeno (SOE), responsable principal de la modulación e inhibición de la transmisión nociceptiva de forma fisiológica. El SOE es un sistema neuroquímico formado por receptores opioides y péptidos opioides endógenos que actúan como sustancias transmisoras, y se encuentran distribuidos tanto en el SNC como SNP, ligados a las vías sensoriales encargadas de transmitir información nociceptiva.

Como se ha mencionado, los opioides son fármacos que necesitan unirse a sus receptores específicos para ejercer su acción. Dichos receptores fueron identificados ya en los años setenta, pertenecen a una familia de receptores de similar estructura, acoplados a una proteína G, con una porción terminal C-terminal intracelular y otra N-terminal extracelular, que cuenta con siete dominios transmembrana.

Se diferencian cuatro tipos de receptores:

- Receptores μ (también conocidos como mu, MOP, MOR u OP3) relacionados con analgesia supraespinal, miosis, depresión respiratoria, dependencia física y euforia.
- Receptores δ (también denominado delta, DOP, DOR u OP1), relacionados con la analgesia supraespinal, tiene actividad sobre el músculo liso gastrointestinal.
- Receptores κ (también llamado kappa, KOP, KOR u OP2) relacionado con la analgesia espinal, depresión respiratoria, miosis y sedación.
- Receptor de tipo opioide 1 (ORL1) (también conocido NOP, N/OFQ u OP1) relacionados con la hiperalgesia y efectos antiopioides supraespinales.

A su vez, cada receptor presenta diferentes subtipos: m1, m2, d1, d2, k1, k2 y k3, distribuidos por el SNC, SNP, o por células endocrinas e inmunitarias, con una función fisiológica muy variada (56–58).

1.8.2 Clasificación

Según su origen, los opioides exógenos se clasifican en naturales, semisintéticos o sintéticos. Otras clasificaciones atenderían a su estructura química, a la acción que realizan en los receptores opioides o a su potencia analgésica (56–58).

Tabla 12: Farmacología de los opioides.

Origen	Estructura química	Propiedades	Potencia
Naturales: - Morfina - Codeína - Tebaína - Noscapina	Fenantrenos: - Morfina - Codeína - Hidrocodona - Oxycodona - Oximorfona	Agonistas puros: - Morfina - Fentanilo - Hidromorfona	Alta: - Morfina - Fentanilo - Hidromorfona
Semisintéticos: - Heroína - Derivados de la tebaína - Dihidromorfona	Fenilpiperidinas: - Fentanilo - Petidina - Meperidina - Alfentanilo - Sufentanilo	Agonistas parciales: - Buprenorfina	Intermedia: - Buprenorfina - Nalbufina
Sintéticos: - Benzomorfanos - Fenilpiperidinas (fentanilo y derivados, meperidina) - Difenilpropilamina (metadona)	Benzomorfanos: - Pentazocina	Agonistas-antagonistas: - Pentazocina - Nalbufina	Baja: - Codeína - Dextropropoxifeno
	Morfinanos: - Levorfanol Difenilpropilamina o fenilheptilaminas: - Metadona	Actividad mixta: - Meperidina - Tramadol - Tapentadol	

Los opioides pueden actuar principalmente como agonistas, cuando tienen la capacidad de unirse a sus receptores y producir un efecto (actividad intrínseca), o ser antagonista si únicamente tienen la capacidad de unirse al receptor, sin desencadenar un efecto. Así pues, podrían clasificarse desde el punto de vista funcional en:

- Agonista: morfina y algunos fármacos semisintéticos y sintéticos. Sin “techo terapéutico”
- Agonista parcial: buprenorfina. Además del “efecto techo”, producen menor depresión respiratoria y dependencia física.
- Agonista-antagonista: butorfanol, nalbufina, pentazocina y dezocina.
- Antagonista: naloxona y naltrexona.

Y por último, según la potencia, diferenciaremos como opioides débiles a la codeína y al tramadol mientras que como opioides fuertes a todos los demás.

Tabla 13: Función de los opioides según el receptor en el que actúen.

Función	Receptor	Localización
Analgesia	μ, δ, κ	Supraespinal y Espinal
Depresión respiratoria	μ, δ	Tronco Cerebral
Rigidez muscular	μ	Núcleos Basales
Estreñimiento	μ	Sistema Nervioso Entérico y Espinal
Retención urinaria	μ	Sistema Nervioso Autónomo y Espinales
Náuseas y vómitos	μ, κ	Área postrema y Sistema Nervioso Entérico
Diuresis	M (inhibición), κ (estimulación)	Hipotálamo-Hipófisis
Hipotermia	μ	Hipotálamo
Hipotensión	$\delta = \kappa > \mu$	Sistema Nervioso Autónomo
Bradycardia	$\mu > \delta = \kappa$	Tronco del Encéfalo
Conducta	M (euforia y sedación), κ (disforia y sedación)	Sistema Nervioso Central
Adicción	$\mu > \kappa$	
Dependencia	μ (intensa), κ (moderada)	
Secreción de prolactina	μ	Hipotálamo/Hipófisis
Secreción de GH	$\delta > \mu$	
Secreción/Inhibición de ACTH	μ, κ	
Inhibición de ADH	κ	
Inhibición LH y FSH	μ, δ	

En líneas generales, se podría afirmar que los opioides disminuyen el componente sensorial y la respuesta afectiva al dolor, además de otros efectos relacionados con su localización dentro del sistema nervioso.

1.8.3 Opioides analgésicos disponibles

- **Morfina**

Es el opioide de referencia. Se trata de un agonista μ , que cuenta con varias vías de administración y diferentes formas de presentación. Tiene una alta absorción oral, pero presenta una biodisponibilidad muy variable, lo que hace necesario individualizar la dosis de administración.

Se metaboliza en el hígado, donde se realiza una glucuronidación que da lugar a dos metabolitos; glucorónido-3-morfina (M-3-G) y glucorónido-6-morfina (M-6-G). Éste último presenta poder analgésico y se elimina por vía renal, lo cual hace necesario disminuir la dosis de morfina en pacientes con insuficiencia renal (56–58).

- **Oxicodona**

Se trata de un derivado semisintético del alcaloide natural opioide tebaína (agonista de los receptores μ , δ y κ). Se administra principalmente por vía oral, ya que presenta buena biodisponibilidad, aunque también se puede utilizar por vía IV.

Se metaboliza en el hígado, gracias a la citocromo P450 2D6, dando lugar a noroxicodona y oximorfona, metabolitos lentos con escaso efecto analgésico (56–58).

- **Fentanilo**

Se trata de un derivado sintético de la fenilpiperidina (agonista de los receptores μ). Es un fármaco que gracias a la alta liposolubilidad que presenta, cuenta con elevada potencia y corta duración de acción, a diferencia de la morfina.

Tras su unión en un 85 % a proteínas plasmáticas, se metaboliza en el hígado (gracias a la CYP3A4) dando lugar a su principal metabolito inactivo; el norfentanilo. Por otra parte, el 75 % de sus metabolitos sufren eliminación renal principalmente como metabolitos inactivos.

El fentanilo presenta un inicio rápido y duración corta de acción al tratarse de un

fármaco muy liposoluble. Cuando se administran dosis repetidas o una infusión continúa prolongada, se acumula en la grasa prolongando su semivida de 7 a 12 horas. Por otro lado, al tratarse de un fármaco con un amplio volumen de distribución, se produce una recirculación del mismo desde el plano muscular condicionando la aparición de picos secundarios durante su fase de eliminación. Por lo tanto, no es infrecuente que se puedan observar efectos adversos, como la depresión respiratoria secundaria, durante la fase del despertar.

Existen diferentes presentaciones del fármaco ya que se puede aplicar por numerosas vías de administración, destacando la vía transmucosa que facilita su uso en las UDAs, que sin embargo no se utiliza en el DAP ya que no presenta suficiente seguridad al presentar dificultad de titulación a corto plazo. Una alternativa a la vía transdérmica en DAP sería la iontoforesis transdérmica PCA (56–58).

- Hidromorfona

Su poder analgésico se debe a su afinidad por los receptores μ , aunque también presenta en menor grado afinidad por los receptores δ . Se administra por vía oral.

En el hígado se metaboliza a Dihidroisomorfina Glucurónido e Hidromorfona-3-Glucurónido (H-3-G), siendo este último el responsable de las náuseas, delirios y el resto de efectos adversos cuando se acumula en altas concentraciones. Estos metabolitos se eliminarán vía renal (56–58).

- Metadona

Se trata principalmente de un agonista de los receptores μ , aunque también presenta un efecto antagonista sobre el receptor NMDA del glutamato, proporcionándole características analgésicas en el dolor neuropático y en la prevención del dolor crónico

Es muy liposoluble, con una semivida alrededor de 35 horas, lo que hace que se pueda acumular con amplia variación en sus concentraciones plasmáticas.

Su vida de eliminación larga, junto con su amplia biodisponibilidad oral, la ha convertido en un fármaco de elección en terapias de deshabituación a opioides. Por otra parte, recientemente su empleo se ha extendido a pacientes oncológicos (como alternativa en la rotación de opioides) o al intraoperatorio (bolo IV < 20 mg) con el objetivo de reducir las puntuaciones del dolor y el consumo de opioides en el postoperatorio, mostrando excelentes resultados (59).

Como característica especial, se le atribuye la posibilidad de poder provocar un alargamiento del intervalo QT, por lo que se recomienda la realización de un electrocardiograma (ECG) basal y uno de control tras su administración (56–58).

- **Buprenorfina**

Se trata de un agonista parcial de los receptores μ y antagonista de los receptores κ . Posee un agonismo parcial le confiere propiedades especiales, como presentar efecto techo y una menor dependencia física. Presenta varias vías de presentación, como por ejemplo la sublingual.

Cuenta con una alta liposolubilidad y capacidad de unión a proteínas. Presenta un metabolismo hepático, al igual que el resto, dando lugar a N-dealquilbuprenorfina (norbuprenorfina) y a metabolitos glucorónidos conjugados. Se elimina en gran parte por las heces, lo que la convierte en el opioide de elección en pacientes con insuficiencia renal (56–58).

- **Codeína (metilmorfina)**

Se trata de un alcaloide natural derivado del opio, con efecto agonista μ al igual que la morfina, pero con mucha menor potencia analgésica, y por lo tanto con menor techo analgésico, depresión del SNC y dependencia farmacológica. Se administra por vía oral sola o en combinación con otros analgésicos.

En el hígado sufre reacciones de O-desmetilación, N-desmetilación y conjugación con glucurónico, dando lugar a metabolitos. Su lenta velocidad de transformación es la responsable de su menor poder analgésico. Tiene eliminación renal principalmente.

A diferencia de otros opioides, presenta escasa incidencia de vértigos, náuseas o inestabilidad, no obstante la incidencia de estreñimiento que presenta es alta (56–58).

- **Tramadol**

Se trata de un agonista de los receptores δ , κ y presenta especialmente fuerte afinidad por los receptores μ . Tiene una alta absorción oral y biodisponibilidad, alcanzando su concentración máxima a las 2 horas. Su potencia analgésica es dosis dependiente, presentando un efecto techo, con dosis máximas permitidas de 400 mg/día.

Por otro lado, presenta dualidad de acción ya que provoca inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y estimulación de la liberación de serotonina, estando indicado por tanto en el dolor nociceptivo y neuropático.

Se metaboliza en el hígado gracias a la CYP3A4 y CYP2D6, por procesos de N-desmetilación y O-desmetilación, dando lugar a metabolitos que serán excretados por la orina (56–58).

- **Tapentadol**

Se trata de un novedoso opioide con potencia analgésica alta gracias a su fuerte agonismo por los receptores μ . Además provoca inhibición de la recaptación de noradrenalina, lo que le confiere un importante papel en el dolor neuropático (en el cual se recomienda no sobrepasar los 500 mg/día). Se administra por vía oral.

Realiza conjugación hepática principalmente, aunque un bajo porcentaje se metaboliza por el citocromo P450 dando lugar a metabolitos sin potencia analgésica, realizando un primer paso hepático, y presentando baja biodisponibilidad. Su eliminación es principalmente por vía renal (56–58).

- **Sufentanilo**

Se trata de un derivado sintético agonista de los receptores μ , muy lipofílico, uniéndose a la α 1-globulina casi en un 93 %. Su metabolismo hepático da lugar a metabolitos inactivos.

Presenta diferentes vías de administración incluyendo la espinal, intranasal o sublingual, siendo esta última interesante para el control analgésico por parte del paciente. Por ello, se trata de un fármaco ideal para el manejo del dolor agudo moderado e intenso de etiología quirúrgica o no (56–58).

- **Alfentanilo**

Se trata de un opioide muy usado en situaciones en las que se precisa analgesia inmediata y de corta duración. Presenta bajo volumen de distribución y mayor fijación proteica que el resto.

Presenta metabolismo hepático mediante N-dealquilación y glucuroconjugación, y baja semivida de eliminación (56–58).

- **Remifentanilo**

Se trata de un agonista μ muy potente, similar a fentanilo, pero con la ventaja de no inducir liberación de histamina. Es metabolizado por esterasas plasmáticas dando lugar a un metabolito activo 1/300-1/100 veces menos potente (un ácido carboxílico).

Actúa en los receptores NMDA, lo que le hace responsable de fenómenos como la hiperalgesia postoperatoria dosis-dependiente.

Presenta bajo volumen de distribución y una vida de eliminación de 30 minutos que se alarga con factores como la hipotermia. Su dosificación se debe ajustar según masa magra para evitar sobredosificación en pacientes obesos (56–58).

- **Meperidina**

También se le denominada petidina. Realiza metabolismo hepático y da lugar a un metabolito, la normeperidina, que se puede acumular en insuficiencia renal ocasionando alucinaciones o convulsiones.

Además de sus propiedades analgésicas y anticolinérgicas, tiene una propiedad única entre los opioides, la de producir bloqueo de los canales iónicos, lo que le proporciona la capacidad de provocar analgesia como un anestésico local.

Es el opioide más empleado en obstetricia, utilizado frecuentemente en el trabajo de parto antes de la existencia de la anestesia epidural. Por otra parte, se emplea como analgesia en procesos derivados de la afectación del SNP (neuralgias) o en espasmos de la musculatura lisa (vías biliares, aparato genitourinario, etc.), angina de pecho o crisis tabéticas (56–58).

A continuación se detallan las dosis y vías de administración de los opioides más comunes en el contexto del DAP, en el que normalmente no se emplea la vía oral.

Tabla 14: Usos y dosificación de los opioides más comunes.

Fármacos	Uso	Vía	Dosis
Morfina	Premedicación	IM	0.05 – 0.2 mg/kg
	Anestesia intraoperatoria	IV	0.1 - 1 mg/kg
	Analgesia postoperatoria	IM	0.05 – 0.2 mg/kg
		IV	0.03 – 0.15 mg/kg
Meperidina	Premedicación	IM	0.5 - 1 mg/kg
	Anestesia intraoperatoria	IV	2.5 - 5 mg/kg
	Analgesia postoperatoria	IM	0.5 - 1 mg/kg
		IV	0.2 - 0,5 mg/kg
Fentanilo	Anestesia intraoperatoria	IV	2 - 150 µg/kg
	Analgesia postoperatoria	IV	0.5 – 1.5 µg/kg
Sufentanilo	Anestesia intraoperatoria	IV	0.25 - 30 mg/kg
	Analgesia postoperatoria (en estudio)		
Alfentanilo	Anestesia intraoperatoria	IV	8 - 100 µg/kg
	Dosis de impregnación	IV	0.5 - 3 µg/kg/min
	Infusión de mantenimiento		
Remifentanilo	Anestesia intraoperatoria	IV	1 µg/kg
	Dosis de carga	IV	0.5 - 20 µg/kg/min
	Infusión de mantenimiento	IV	0.05 – 0.3 µg/kg/min
	Sedación/analgesia postoperatoria		

Nota: la amplia variedad de dosificaciones de los opioides refleja un índice terapéutico grande, pudiendo variar si se administran otros fármacos anestésicos.

Tabla 15: Clasificación de los opioides según vías de administración.

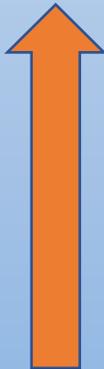
Vía administración	Fármaco	Limitaciones
Oral	Morfina Tapentadol Tramadol Oxicodona Fentanilo Buprenorfina Hidromorfona Metadona Codeína Metadona Dextropropoxifeno	Emesis
Rectal	Morfina Metadona	Biodisponibilidad
Sublingual	Buprenorfina	Biodisponibilidad
Transmucosa oral	Fentanilo	Biodisponibilidad
Inhalatoria	Morfina Fentanilo	Resultados variables
Transdérmica	Fentanilo Buprenorfina	Inicio, dosificación
Iontoforesis	Morfina Sufentanilo	Experimental
Subcutánea	Morfina Meperidina	Irregular
Intramuscular	Morfina Meperidina	Dolorosa
Intravenosa	Todos *excepto Tapentadol	Coste elevado (bombas)
Epidural	Morfina Fentanilo	Inicio, coste, efectos secundarios

Subaracnoidea	Fentanilo Morfina	Efectos secundarios
Intra-cerebro-ventricular	Morfina Fentanilo	Depresión respiratoria
Intra-articular	Morfina Fentanilo	Efecto controvertido

Fuente: Tabla adaptada de Puig, 1998 (60).

La morfina es el “*gold estándar*” o de referencia, siendo el prototipo opioide con el que se comparan el resto de opioides, y a la que se le asigna una potencia de 1. La potencia del resto se presenta en la siguiente tabla:

Figura 6: Orden de los opioides según su potencia.

Sufentanilo 500 - 1000	
Remifentanilo / Fentanilo 80 - 100	
Alfentanilo 70	
Buprenorfina 30-50	
Heroína 3 - 4	
Metadona 1.5	
Morfina 1	
Tramadol 0.1 – 0.5	
Meperidina 0.5	
Dextropropoxifeno 0.2	
Codeína 0.1	

1.8.4 Opioides en anestesia general

Por su gran poder analgésico dosis-dependiente, los opioides son los fármacos más empleados durante la anestesia general para tratar el dolor. Según la duración de acción, el tiempo de inicio o de eliminación de los mismos, se optaría por un opioide u otro, siendo los más empleados el alfentanilo, fentanilo, sufentanilo y remifentanilo, además de la morfina.

El nivel analgésico que presentan está relacionado con la dosis empleada, no

obstante, en la práctica habitual en muchas ocasiones la dosis se encuentra limitada por los efectos secundarios que presentan, como la alteración del nivel de conciencia o la depresión respiratoria. Dichos efectos podrían ocasionar importantes complicaciones en el postoperatorio inmediato, empeorando el estado clínico basal del paciente.

Los opioides cuando llegan a la circulación sanguínea se distribuyen de acuerdo a un modelo tricompartmental. Son bases débiles, muy liposolubles, y por lo tanto con elevada potencia. La forma ionizada del fármaco se une al receptor, mientras que la forma no ionizada es la encargada de atravesar las membranas plasmáticas. Esa fracción difusible, junto a la liposolubilidad y el coeficiente de partición plasma-tejido, es la responsable del gradiente en la biofase (56–58).

Tabla 16: Farmacocinética de los opioides.

	Alfentanilo	Fentanilo	Sufentanilo	Remifentanilo
Liposolubilidad	129	813	1778	17.4
pKa	6.5	8.4	8	7.1
% Fracción no ionizada	89	9	20	67
% Fracción no ligada	8	16	8	8
% Fracción difusible	7.12	1.44	1.6	5.36

Liposolubilidad = coeficiente de partición octanol: agua

pKa = pH al cual el opiáceo está disociado al 50%.

Fracción no ionizada = fracción de base libre

Fracción no ligada = fracción no unida a proteínas

Fracción difusible = fracción no ionizada*fracción no ligada/100

Recordar que la morfina, especialmente el fentanilo (75-125 veces más potente) y el remifentanilo, son los opioides más empleados en nuestro medio durante la anestesia general.

1.8.5 Uso clínico de los opioides en el DAP

Como ya se ha mencionado anteriormente los opioides, por su elevada potencia, son los fármacos más utilizados para el tratamiento del dolor postoperatorio inmediato, especialmente en grados muy intensos en los que analgésicos de menor escala no son suficientes.

El tipo de opioide que elegiremos dependerá de muchos factores, como por ejemplo: la eficacia, el efecto techo, el tiempo de inicio de acción y duración de la misma, los efectos secundarios provocados o los protocolos establecidos por cada centro en el que se administren, así como el criterio personal de la persona responsable del tratamiento.

Cuando se trata de un paciente sin antecedentes de consumo a opioides y con dolor intenso, se debería optar por un opioide agonista sin techo analgésico y de semivida corta para que la titulación de la dosis sea más eficaz. La morfina, como ya se he mencionado, sería la primera opción.

El control óptimo del dolor con estos fármacos, en muchas ocasiones, resulta dificultoso. Con frecuencia se encuentran errores repetitivos en su manejo por falta de entrenamiento del personal en materia de control del dolor. La infradosificación, errores en las vías de administración, ausencia de protocolos establecidos, o la falta de manejo individualizado son errores que se observan con relativa frecuencia.

La vía IV es la vía de elección para el manejo del DAP por su rápido inicio de acción y facilidad que ofrece para la titulación de la dosis. La morfina, el fentanilo o el tramadol son los opioides más utilizados en este tipo de dolor, y la titulación de la dosis se muestra en la siguiente tabla (56–58).

Tabla 17: Dosis de opioides endovenosos para el control del DAP.

Tramadol (IV)	<p>Bolo: 50 - 100 mg/6-8h</p> <p>Perfusión continua: 200 mg de tramadol en 500 ml SF a 30 ml/h</p> <p>PCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosis de carga 100 mg - Velocidad de infusión 12 - 15 mg/h - ID (Dosis incremental): 0.01 - 0.04 mg/kg/h
Fentanilo (IV)	<p>Bolo: 0.04 - 0.1 mg</p> <p>Perfusión 0.5 - 2 µg/kg/h</p>
Morfina (IV)	<p>Bolo: 0.1 - 0.15 mg/kg/4h</p> <p>Perfusión continua:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosis de carga: 0.15 mg/kg - Dosis de mantenimiento: 0.01 - 0.04 mg/kg/h
Meperidina (IV)	<p>Bolo 1.5 - 4 mg/kg/4h</p> <p>Perfusión continua:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosis de carga 1 - 1.5 mg/kg - Dosis de mantenimiento: 0.25 - 0.5 mg/kg/h
Metadona (IM)	5 - 10 mg/6-8 h
Buprenorfina (IV o SL)	0.3 - 0.6 mg/6 – 8h

Fuente: Tabla adaptada de Santeularia, 2015 (61).

1.8.6 Efectos secundarios más frecuentes de los opioides

- **Náuseas y vómitos.** Son los efectos secundarios más frecuentes, presentando una incidencia que varía del 20 al 60 %, y que se producen como consecuencia de la activación de mecanismos centrales y periféricos. A nivel periférico producen un retraso del vaciado gástrico (por atonía de las fibras longitudinales gástricas e hipertonía del píloro), mientras que a nivel

central los opioides producen estimulación del área postrema que sumada a otro estímulo adicional (como las aferencias vestibulares en la deambulación) eleva el riesgo de presentar náuseas y vómitos.

- **Estreñimiento.** Por un mecanismo periférico producen una disminución de las contracciones propulsoras del intestino delgado y del colon.
- **Prurito y exantema.** Efecto frecuente tras la administración de cualquier opioide por cualquier vía, especialmente tras su administración espinal.
- **Depresión respiratoria.** Como ya se ha mencionado, de una manera dosis-dependiente, disminuyen la respuesta a estímulos de los centros respiratorios bulbares.
- **Hipoxemia e hipercapnia.** Mayor cuanto más liposoluble es el opioide.
- **Rigidez torácica.** Estará condicionada por la frecuencia, la dosis, vía de administración y potencia del opioide que se emplee. Se trata de una rigidez muscular inducida por una acción central que puede condicionar la aparición de problemas en la ventilación del paciente.
- **Broncoconstricción.** Como consecuencia de la liberación de histamina y su efecto sobre el músculo liso bronquial. La morfina y la petidina son los opioides en los que se observa con mayor frecuencia.
- **Depresión de la tos.** Efecto observado incluso a dosis bajas.
- **Tolerancia a opioides.** Se denomina a la disminución progresiva de la respuesta farmacológica a un fármaco que requiere el empleo de dosis mayores del mismo. Dicho efecto se produce como consecuencia de la desensibilización de las vías de señalización del dolor a los opioides, en este caso. Por otra parte, la tolerancia se adquiere tanto al efecto analgésico como a sus efectos secundarios, siendo por tanto más probable que se produzcan. En el contexto postoperatorio este efecto no suele preocupar, ya que al tratarse de una administración puntual, no da tiempo a que ocurra.
- **Acción cardiovascular.** De igual forma, la liberación de histamina puede condicionar la aparición de bradicardia y vasodilatación arteriolar y venosa, dependiente de la dosis.

- **Alteración psicoafectiva.** Provocan euforia y sensación de bienestar con depresión de las emociones y de la agresividad. Más raramente, los opioides provocan una disforia con una sensación general de malestar, angustia y alucinaciones.
- **Inmunidad.** Cada vez se propone más la acción de los opioides sobre las células inmunitarias de forma directa e indirecta por medio de mecanismos neuronales, condicionando depresión de la inmunidad (56–58).

1.9 ANESTESIA LIBRE DE OPIOIDES

Con su acrónimo en inglés, OFA (*Opioid Free Analgesia*), nos referimos la práctica de planes anestésicos en los que no se incluya el uso de opioides.

Los modelos de atención multimodal postoperatoria, dentro de los protocolos ERAS, tienen dentro de sus objetivos acelerar las vías de recuperación después de la cirugía. La administración de una analgesia libre (OFA) o reducida de opioides (OLA) permite obtener resultados positivos, especialmente en pacientes ambulatorios.

En la actualidad existe una tendencia a nivel mundial por la investigación en este campo, ya que como se ha mencionado anteriormente, los opioides pese a tratarse de fármacos de primera línea en procesos dolorosos como las intervenciones quirúrgicas durante muchos años, presentan numerosos efectos secundarios, aumentando la comorbilidad de nuestros pacientes. Así pues, la OFA, pese a tratarse de una práctica relativamente reciente, ya cuenta con resultados satisfactorios en diferentes estudios. Sin embargo es un terreno en el que aún queda mucho por descubrir hasta llegar al protocolo ideal (62–68).

Si repasamos la historia de la anestesia, comprobaremos que ha sufrido constantes cambios desde sus comienzos en el año 1846 cuando William Morton realizó su primera demostración de la anestesia quirúrgica con éter. Un mes más tarde, Oliver Holmes utilizó el nombre de “anestesia” al observar el estado de inconsciencia, ligado a la insensibilidad, que producía dicho gas.

Con el paso de los años al término anestesia general se le sumaban efectos como amnesia, analgesia, ausencia de movimiento y la atenuación de la respuesta autonómica a estímulos nocivos, todos ellos producidos por el mismo fármaco a altas dosis, lo que condicionaba la aparición de frecuentes efectos indeseables. Con el paso del tiempo se fue optando por la combinación de diferentes fármacos hasta llegar a la anestesia que conocemos en la actualidad.

En el año 1926 Lundy introdujo el término “anestesia general balanceada” en la que se combinan agentes inhalatorios e intravenosos en la anestesia general. Posteriormente en el año 1951 Woodbridge continuó describiendo la combinación ideal de fármacos y técnicas para conseguir anestesia.

Los opioides llegaron al mundo de la anestesia con el inicio del siglo XX. Inicialmente se emplearon grandes dosis de morfina hasta que se descubrieron el resto de opioides sintéticos, pasando a ser más utilizados por la mayor estabilidad

hemodinámica que proporcionaban. Comenzó entonces el paradigma de la anestesia basada en opioides, ya que los hipnóticos del momento eran grandes depresores cardiovasculares, y el empleo de alta dosis de opioides permitía reducir la dosis de hipnóticos y relajantes musculares, con excelentes resultados. En la actualidad, sin embargo, disponemos de hipnóticos y bloqueantes neuromusculares con mayor perfil de seguridad siendo innecesario el empleo de opioides a dosis tan elevadas.

El consumo de opioides de forma crónica produce tolerancia a los mismos y dependencia. Nace el concepto de “neuroadaptación a opioides”, que tiene como efectos secundarios la tolerancia al dolor (que aparecen generalmente tras 6 horas con morfina y tras 90 minutos con remifentanilo) (69) y la hiperalgesia secundaria al uso de opioides, en la que dicho fármaco pierde sus propiedades analgésicas y se requieren cada vez más dosis analgésicas tras una intervención para paliar el dolor (70).

La hiperalgesia secundaria a opioides se caracteriza por una activación de la propiocepción como resultado de cambios neuroplásticos en el SNC y SNP, e involucra mecanismos tanto celulares, neurales como extraneurales (71), provocando un aumento paradójico del dolor. En primer lugar, se presenta una alteración del mecanismo de acción de los receptores glutamatérgicos NMDA. En segundo lugar, la administración continua de opioides da lugar a niveles mayores de dinorfinas espinales, que a su vez dan lugar a una síntesis y liberación excesiva de neuropéptidos excitatorios, cambiando el equilibrio entre los sistemas antinociceptivos y pronociceptivos hacia este último. En tercer lugar, la vía descendente que procesa los impulsos nociceptivos espinales reacciona a la administración prolongada de opioides alterando la expresión y liberación de diferentes neuropéptidos, lo cual favorece el sistema pronociceptivo (72–74). La dosis y duración del tratamiento con opioides son los factores de riesgo principalmente involucrados (73,75), mientras que factores genéticos también podrían ser relevantes (69,76).

Poco a poco se fue reduciendo el uso de opioides, y en el año 1993 se introdujo el concepto de anestesia multimodal como “técnica ahorradora de opioides” con la finalidad de mejorar la analgesia mediante el empleo conjunto de fármacos con efectos sinérgicos o aditivos, mejorando por tanto la eficacia y la seguridad del manejo analgésico.

Mulier *et al.* se han convertido en los máximos defensores de la OFA, realizando numerosos estudios, así como diversos artículos en los que se reflejan los beneficios de la misma.

Así pues, en el año 2015, Mulier *et al.* publicaron uno de los estudios más relevantes sobre la OFA animando a investigaciones posteriores (77). Basándose en los efectos secundarios de los opioides (principalmente respiratorios), realizaron un estudio en obesos mórbidos sometidos a bypass gástrico laparoscópico, pacientes que “*per se*” presentan más riesgo de presentar complicaciones respiratorias y son por tanto pacientes susceptibles de beneficiarse de una OFA. Incluyeron 5061 casos desde 2011 a 2015, dividiéndolos en 3 grupos: a 2337 pacientes les administraron una OFA, a 264 pacientes una OLA (con 10 µg de sufentanilo y máximo 10 mg de morfina en la extubación), y a los restantes 2451 pacientes una anestesia con opioides. Los resultados mostraron cómo los pacientes a los que se le había administrado una anestesia con opioides presentaron mayor número de complicaciones respiratorias, así como agravación de su Síndrome de Apnea-Hipoapnea del Sueño (SAHS). Por el contrario, los pacientes a los que se le administró una OFA/OLA presentaron disminución del consumo postoperatorio de morfina y de la estancia hospitalaria.

El anterior estudio les sirvió a Mulier *et al.* para que en 2016 publicaran un artículo sobre el impacto directo de los opioides, especialmente en pacientes con obesidad mórbida y SAHS (78).

Más tarde en el año 2017, Mulier *et al.* realizaron otra publicación en la que establecieron indicaciones y recomendaciones de uso de la OFA, entre las que figura la obesidad, el SAHS, la adicción a los opioides y los síndromes de hiperalgesia o de dolor crónico. Las contraindicaciones relativas de la OFA son el bloqueo auriculoventricular y los trastornos del sistema autónomo (incluyendo la hipotensión ortostática), el síndrome coronario agudo o crónico inestable, el shock hipovolémico inestable y politraumatismos, ya que la vasodilatación periférica puede limitar la perfusión de los órganos centrales esenciales (a diferencia de los opioides que inducen la vasoconstricción periférica a la vez que mantienen la perfusión cardiocerebral).

Posteriormente Mulier *et al.* publicaron un metaanálisis consolidando la evidencia disponible sobre la infusión perioperatoria de dexmedetomidina con los regímenes analgésicos convencionales para cirugía bariátrica, teniendo en cuenta su perfil analgésico y de seguridad. Incluyeron 6 ensayos que demostraban que la infusión de dexmedetomidina (tanto en el intraoperatorio como en el postoperatorio) como parte de la OFA, disminuía los requerimientos de morfina tanto en la Unidad de Recuperación Anestésica (en 6.91 mg ± 1.19 mg) como en las primeras 24 horas (18.13 mg ± 6.11 mg, $p < 001$), reflejando puntuaciones de dolor más bajas, menor incidencia de NVPO y FC más baja, reafirmando los beneficios de la OFA en cirugía bariátrica para pacientes con obesidad mórbida (79).

En el año 2018 Mulier *et al.* publicaron nuevamente un estudio en 50 pacientes sometidos a cirugía laparoscópica a los que se le realizó una OFA demostrando una disminución en el consumo de opioides, menor puntuación del dolor medida mediante escala EVA y una mejoría en la calidad de la recuperación con menor número de desaturaciones, hipertensión arterial (HTA) o NVPO (80).

El último artículo realizado por Mulier *et al.* fue en 2019 en el que reafirmaron los beneficios de la OFA en cirugía ginecológica y de mama, en términos de menor puntuación en escalas analgésicas, disminución del consumo de opioides, NVPO, disminución de la inflamación y con ello mejoría en la recuperación tras la cirugía (81).

En definitiva con la OFA se pretende proporcionar mejoría analgésica con disminución del consumo de opioides postoperatorios, minimizando sus efectos secundarios así como disminuyendo la incidencia de DAP y con ello de DCPQ, además de la tolerancia y evitar la hiperalgesia inducida por dichos fármacos (41,65,81–83).

Podemos concluir con que las técnicas anestésicas se han ido perfeccionando, gracias a las numerosas alternativas farmacológicas existentes actualmente en el mercado, capaces de permitir además de una buena estabilidad hemodinámica, una analgesia óptima.

Los fármacos que se emplean en la OFA actúan a diferentes niveles del proceso nociceptivo consiguiendo una analgesia óptima. Algunos de estos fármacos causan además bloqueo simpático proporcionando estabilidad hemodinámica.

A continuación detallamos las características principales de los fármacos que se administran con frecuencia en la OFA, basándose en el protocolo ideado por los grandes precursores de la OFA y que más publicaciones sobre el tema han realizado en los últimos años, como son Mulier *et al.*

En nuestro país, el Hospital Universitario Virgen de la Victoria (HUVV) de Málaga ha puesto en práctica la técnica anestésica OFA y la formación en la misma, inicialmente desarrollada en el Hospital San Juan de Brujas por JP. Mulier. Desde entonces su uso se ha generalizado incorporándolo en nuestro medio recientemente.

Los fármacos empleados son los siguientes (69,78,79,82,84–90):

a) Agonistas α -2:

Se emplean como coadyuvantes anestésicos debido a sus magníficas propiedades como sedantes e hipnóticos, a los que se les ha atribuido también propiedades analgésicas. Dicho efecto se atribuye tanto a la estimulación de los receptores adrenérgicos α -2 localizados en el SNC y médula espinal, como a la potenciación del efecto analgésico de los opioides.

- **Dexmedetomidina**

Se trata de un agonista selectivo de los receptores α -2, que provoca la disminución de la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas. Este agente actúa a nivel del tronco cerebral, provocando una inhibición del locus ceruleus (núcleo noradrenérgico) y produciendo así la sedación. Su efecto cardiovascular es dosis dependiente; así a bajas dosis de infusión predominará los efectos centrales provocando una disminución de la FC y PA, mientras que a dosis más altas se producirá un efecto vasoconstrictor periférico y una bradicardia más marcada. Por ello, se debe tener precaución en pacientes con hipotensión o hipovolemia previa, así como con bradicardia conocida.

Diferentes estudios demuestran el poder ahorrador de opioides de la dexmedetomidina, así como una disminución del dolor en el postoperatorio inmediato tras la extubación, especialmente en pacientes obesos y cirugía de columna.

Existen diferentes vías de administración posibles: IV, intratecal e incluso como coadyuvante de anestésicos locales en los bloqueos nerviosos periféricos.

La infusión IV de dexmedetomidina se inicia comúnmente con una dosis de carga de 1 mg, administrada durante 10 minutos, seguida de una infusión de mantenimiento de 2 mg.

- **Clonidina.**

Se trata de otro agonista α -2 que se ha empleado en combinación con opioides y anestésicos locales para mejorar la analgesia que éstos producen.

Se cree que la clonidina sistémica tiene propiedades antieméticas y ahorradoras de opioides. No obstante, su uso clínico habitual como infusión continua se ha visto limitado por la presencia de efectos adversos como hipotensión y bradicardia, efectos menos frecuentes con dosis inferiores a 15 - 30 μ g.

La adición de clonidina intratecal a la morfina intratecal da como resultado una prolongación del tiempo de analgesia con una disminución de los requerimientos de opioides. También puede administrarse IV con este fin.

b) Agonistas GABA o ligandos α - 2 - δ

o Gabapentina

Se trata de un antiepiléptico, análogo estructural al ácido gamma-aminobutírico (GABA). Estudios in vitro en ratas evidencian la unión que realizan en el neocortex y el hipocampo, lo que explicaría su efecto analgésico. Al asociarse a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio voltaje dependientes disminuye la liberación de neurotransmisores excitatorios (como glutamato, noradrenalina o sustancia P) en el asta posterior de la médula.

En diferentes estudios en los que se administró gabapentina en el preoperatorio, el consumo postoperatorio de opioides disminuyó, al igual que se ha especulado su relación con una disminución de las NVPO y del dolor crónico postoperatorio. De la misma forma, aumenta el nivel de sedación.

o Pregabalina

Es un análogo del GABA similar a la gabapentina pero con más afinidad por la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio voltaje dependientes.

Presenta al igual que la anterior, reducción del consumo de opioides, NVPO y DCPQ.

c) AntiNMDA

o Ketamina (se describe más adelante en el siguiente apartado)

o Magnesio

Se trata del segundo catión intracelular más abundante, con un papel crucial en el mantenimiento de las funciones de los órganos.

Disminuye la excitabilidad neuronal y neuromuscular, por lo que puede interactuar con muchos fármacos provocando serios efectos secundarios, como

cambios en la conducción cardíaca al emplearse junto a digitálicos. Se trata de un estabilizador de membrana, que además potencia el bloqueo neuromuscular.

Presenta un efecto antagonista de los receptores NMDA, lo que explica su poder analgésico, minimizando la percepción y duración del proceso doloroso.

Además, ayuda a mantener la estabilidad hemodinámica con su administración en el intraoperatorio como han descrito varios estudios.

d) Anestésicos locales

o Lidocaína

Se trata de un anestésico local que interrumpe la conducción nerviosa actuando en los canales de sodio de la membrana celular, efecto provoca en distintos niveles como el SNC y cardiovascular.

Ejerce una acción antiinflamatoria, actuando sobre la IL-6 y diferentes leucotrienos (como LTB4), y modulando la respuesta de los polimorfonucleares. Mientras que por otro lado, realiza su acción sobre los receptores NMDA y receptores de glicina, propiciando la producción de opioides endógenos.

Se debe tener precaución al asociarla con otros fármacos que disminuyan su metabolismo; como la cimetidina y el propanolol, ya que el uso de β -bloqueantes y antiarrítmicos puede potenciar un efecto depresor cardíaco. Además, se debe emplear con precaución en hipovolemia, epilepsia, bloqueo AV u otros trastornos de la conducción.

Diferentes metaanálisis demuestran su efecto ahorrador de opioides, control del dolor postoperatorio, disminución de NVPO, íleo paralítico así como una reducción de la estancia hospitalaria tras su empleo. Sin embargo, dichos estudios no determinan el poder de la lidocaína como adyuvante anestésico único, sino asociado a otros fármacos.

e) β -Bloqueantes

o Esmolol

Se trata de un β -Bloqueante selectivo B1 de acción ultracorta con los mismos efectos hemodinámicos que todos los β -Bloqueantes; como disminución de la FC, prolongación del tiempo de recuperación del nodo sinusal, prolongación del intervalo

AV, del QT, etc. Efectos que se traducen, principalmente, en una disminución de la PA y FC. Como ventaja presenta inicio rápido y duración corta de acción. No obstante, es necesario administrarlos con precaución en los bloqueos cardíacos y si existe bradicardia.

El efecto de su infusión continua con fines analgésicos permanece todavía en investigación, pero se sugiere que la perfusión de esmolol postoperatoria a dosis de 5 - 500 µg/kg/min podría disminuir los requerimientos de opioides en el perioperatorio (68).

f) Glucocorticoides

o Dexametasona

Se trata de un corticoide de duración de acción larga. Como el resto de glucocorticoides, inhibe la síntesis de la fosfolipasa A2, enzima encargada de liberar los ácidos grasos precursores de prostaglandinas y leucotrienos, lo que le confiere poder analgésico y atenuador de la respuesta inmune e inflamatoria.

Se sugiere que podría influir el DAP al actuar en las vías de la ciclooxigenasa y lipoxigenasa, además su efecto conocido reductor de las NVPO. Además, puede administrarse para potenciar y prolongar el efecto de los bloqueos nerviosos periféricos.

Modelo de Protocolo de OFA

A continuación se detalla el protocolo de utilización OFA elaborado por el Servicio de Anestesiología del HUVV, aprobado en 2019 en HUVV, indicado especialmente para los siguientes pacientes:

- Pacientes con Obesidad (Índice de Masa Corporal, IMC > 30).
- Pacientes con patología pulmonar crónica.
- Pacientes con consumo crónico de opioides.
- Pacientes con alto riesgo de NVPO (Koivuranta score > 3)

Se realiza una premedicación con gabapentina 300 mg vía oral, una hora antes del procedimiento. Se administran 40 mg/kg de sulfato de magnesio, además de una

terapia antiemética y antiinflamatoria con 10 mg de dexametasona, 2 g de metamizol y 50 mg de dexketoprofeno.

A su llegada a quirófano, tras la monitorización, se administra un bolo de 0.1 ml/cc/kg de JIMA (Jeringa de Infusión de Mezcla Anestésica) que contiene 50 mg ketamina + 50 mg dexmedetomidina + 500 mg lidocaína (una ampolla al 5 %) en una jeringa 50 ml. Y se procede a la inducción con propofol a 3 mg/kg y 0.6 - 1 mg/kg de rocuronio.

El mantenimiento anestésico se realiza con halogenados (principalmente sevoflurano o desflurano), alcanzando una CAM (Concentración Alveolar Mínima), guiada por el índice biespectral. La titulación de la bomba de JIMA se hará guiada por parámetros hemodinámicos. El ritmo máximo de infusión será de 0.3 ml/kg, con el objetivo de evitar variaciones sensibles de más del 30 % de la presión arterial media (PAM) respecto a la basal.

Antes de finalizar la cirugía se administra terapia antiemética con ranitidina 50 mg (si no se había puesto en la Unidad de Premedicación) y 4 mg de ondansetrón. Antes del cierre quirúrgico se deberá reducir la perfusión de JIMA a 0.05 ml/cc/kg y no retirar hasta el alta del paciente a planta de hospitalización.

Se podría concluir con que la OFA es una buena alternativa anestésica, principalmente en pacientes con determinadas características especiales en las que los efectos secundarios propios de los opioides aumentan su morbilidad, como ocurre en los siguientes casos:

- **Pacientes con obesidad.** Presentan alteraciones en su fisiología respiratoria de base, lo que conlleva un aumento del número de complicaciones con la administración de opioides. Mencionar que cada vez, se realiza con más frecuencia técnica OFA para cirugía bariátrica.
- **Pacientes con patología pulmonar crónica:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), Síndrome de Apnea-Hipoapnea del sueño (SAHS). Los opioides provocan depresión respiratoria dosis-dependiente a la par que broncoconstricción, lo cual unido a la patología respiratoria basal que presentan estos pacientes, dificulta la extubación en muchas ocasiones.
- **Pacientes con un consumo crónico de opioides.** Cada vez es más frecuente encontrar este tipo de pacientes ya que la prescripción de los mismos para todo tipo de patologías se encuentra muy extendida en algunos países, planteando un

problema de tolerancia. Así pues, actuar a otros niveles de la vía nociceptiva proporcionaría una analgesia más completa disminuyendo así los efectos secundarios que se esperarían encontrar con el empleo de opioides a altas dosis. No obstante, en este tipo de pacientes sería conveniente realizar una OLA en lugar de una OFA ya que requieren al menos su dosis crónica diaria de opioides para evitar la deprivación postoperatoria.

- **Pacientes con alto riesgo de NVPO.** Las NVPO son el principal efecto secundario tras la administración opioides, y probablemente el peor tolerado por los pacientes. Aumentan el riesgo de aspiración, evisceración o dehiscencia de sutura. Su aparición constituye la causa más frecuente retraso en el alta de Reanimación, así como el motivo más frecuente de reingreso hospitalario en cirugía mayor ambulatoria.
- **Cirugía del cáncer.** Se trata de un tema muy controvertido actualmente. La influencia de los opioides en la recurrencia del cáncer carece todavía de evidencias sostenibles como para desaconsejar su uso. Más que conocido es el efecto de la propia cirugía y los agentes anestésicos en la inmunidad, sin embargo, conocer el efecto individual de cada fármaco en el cáncer no es tarea sencilla. La biología básica de las células cancerosas parece sugerir que los analgésicos opioides inhiben la función inmune celular. Sin embargo, todavía carecemos de estudios concluyentes.
- **Síndrome de dolor regional complejo.** Se trata de una patología que cursa con un dolor intenso, de carácter crónico, tras la lesión de un nervio o tejido en un área concreta. Provoca una severa discapacidad de difícil tratamiento y parece ser que las técnicas multimodales usadas en la anestesia sin opioides podrían desempeñar un papel importante, sin embargo, no existen datos concluyentes en la literatura por el momento.

1.10 KETAMINA Y ANALGESIA

La ketamina tiene su origen en la penciclidina y está considerada como un anestésico general (91,92). Desde que se sintetizó por primera vez en 1962, su uso se ha extendido rápidamente gracias a sus magníficas propiedades como agente analgésico y anestésico disociativo.

La ketamina ha sido utilizada tradicionalmente como anestésico en cirugía de guerra ya que permite proporcionar anestesia en pacientes con inestabilidad hemodinámica, consecuencia de un shock hipovolémico secundario a hemorragia, por ejemplo. Una de sus características principales es que se trata de un anestésico que permite mantener la ventilación espontánea, por lo que resulta beneficiosa en procedimientos cortos en los que no es necesaria la relajación neuromuscular, y con ello la ventilación mecánica.

Por otro lado, estudios actuales sugieren sus características neuroprotectoras y antiinflamatorias.

Todo ello ha llevado a la ketamina a abrirse camino en el campo de la anestesia perioperatoria, siendo utilizada cada vez con más frecuencia en diferentes ámbitos. Se han confeccionado protocolos en los que la ketamina tiene un papel fundamental; protocolos analgésicos basados en ketamina a dosis bajas, protocolos con ketamina como base de la sedación o de la anestesia en pacientes con hiperreactividad bronquial, además de tratarse del fármaco estrella en la hiperalgesia inducida por opioides.

Aunque la evidencia existente en la bibliografía recogida se analizará con mayor profundidad más adelante en la discusión de esta tesis (apartado 5), se puede afirmar que la mayoría de los estudios muestran efectividad de la ketamina como analgésico intraoperatorio en diferentes circunstancias y poblaciones.

1.10.1 Farmacología

Derivada de la fenciclidina, la ketamina inhibe específicamente el sistema talamo-neocortical antes de bloquear específicamente el sistema reticular activador y el sistema límbico.

Realiza un antagonismo no competitivo de los receptores NMDA, impidiendo así la despolarización de la neurona y el ascenso de información aferente sensorial a centros superiores. Además inhibe los canales iónicos HCN1 en el preencéfalo (contribuyendo a su acción hipnótica) (93–95), repercutiendo por tanto en la respuesta al estímulo doloroso, en el componente emocional y afectando también a la memoria.

La ketamina produce un “estado disociativo”, ya que actúa a nivel de las vías de asociación cerebral interrumpiendo las mismas antes de que realicen el bloqueo sensorial somestésico. Así pues, el estímulo sensorial llega a las áreas sensoriales corticales pero éste no es percibido gracias a la supresión de las áreas de asociación (96).

Los receptores en los que ejerce su acción la ketamina se encuentran tanto en la zona medular como en el tálamo, sistema límbico y en la zona cortical, pero también es conocida su acción en otros receptores como los receptores adrenérgicos α y β , o los receptores opioides, ayudando así a potenciar el efecto analgésico.

1.10.2 Fórmula estructural

La ketamina posee un centro quiral en el carbono C-2 del anillo ciclohexanona; con dos isómeros ópticos: la S-(+)-ketamina y la R-(-)-ketamina.

El isómero S es más potente (aproximadamente el doble) (97) y farmacológicamente más activo, lo que permite su uso a bajas dosis, disminuyendo así los efectos secundarios negativos asociados a la misma pero manteniendo su efectividad. No obstante, posee una duración más limitada de sedación que la ketamina racémica (98,99).

La premedicación o el uso concomitante con benzodiazepínica reduce las reacciones adversas psicotomiméticas de ambos enantiómeros (100,101).

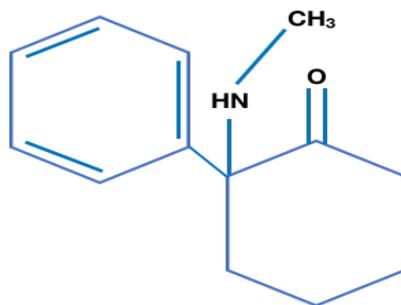


Figura 7: Estructura química de la ketamina. Se observa un centro quiral en el anillo ciclohexanona dando los isómeros S y R.

1.10.3 Farmacocinética

- Distribución

La ketamina posee una semivida media de 2 - 3 horas aproximadamente. La vida media de distribución de la ketamina es de 7 a 11 minutos, debido a su alta liposolubilidad y escasa capacidad de unión a proteínas. Ello se traduce en un rápido paso a través de la barrera hemato-encefálica y un rápido inicio de acción.

Cuando se administran 2.5 mg/kg en bolo, presenta una fase de distribución con una duración de 45 minutos y una semivida de 10 a 15 minutos, relacionada con la duración del efecto anestésico (de unos 20 minutos).

La concentración máxima plasmática tras un bolo de 2 mg/Kg alcanza un valor medio de 1.7 a 2.2 µg/ml a los 5 minutos.

- Metabolismo y Eliminación

En el hígado, la ketamina realiza un proceso de N-desmetilación hepática, a través de la enzima citocromo P450, que da lugar a conjugados hidrosolubles que son eliminados por la orina.

El 80 % de la ketamina se metaboliza, gracias a la enzima CYP3A4 a norketamina. La norketamina es un metabolito menos potente, con una actividad 6 veces inferior a la ketamina, pero con propiedades analgésicas débiles, que alcanza su pico tras 30 minutos de la administración IV. Posteriormente es hidrolizada

principalmente vía glucuronoconjugación para ser excretada en la orina en un 90 % y en la bilis el 3 % (92,102,103).

1.10.4 Farmacodinamia

Tras la administración de ketamina se observa un aumento de la PA y del tono muscular (similar a la catatonía), con apertura ocular (frecuentemente acompañada de nistagmus) e incremento del consumo de oxígeno miocárdico, además tiene especial repercusión en diferentes sistemas y apartamos referidos a continuación:

- **Sistema Nervioso Central**

La ketamina, al igual que la mayoría de fármacos, posee numerosos efectos secundarios, destacando por su frecuencia los que afectan al estado de conciencia. Cuando se emplea a altas concentraciones es frecuente la aparición de alteraciones del nivel de conciencia, alucinaciones y agitación.

Los efectos de la ketamina en el SNC se traducen en un estado de trance, similar a un estado cataléptico, en el cual se obtiene analgesia y sedación.

- **Cardiovascular**

Con la activación del sistema nervioso simpático, la ketamina aumenta el gasto cardiaco provocando taquicardia y elevando la PA, por lo que se recomienda emplearla con precaución en pacientes con enfermedad cardiaca isquémica.

- **Respiratorio**

Una de las características beneficiosas de la ketamina, y a diferencia de lo que ocurre con la mayoría de agentes anestésicos disponibles, es la preservación del tono de la vía aérea conservado los reflejos faríngeos y laríngeos.

Además provoca broncodilatación, siendo un agente anestésico ideal para pacientes con crisis asmáticas graves. Otro efecto observado tras la administración de la misma es el aumento de la frecuencia respiratoria.

- Otros Efectos

Por otro lado, se atribuye a la ketamina un aumento de la salivación, así como una elevación de glucosa, cortisol y prolactina plasmáticos.

Otro de los beneficios del uso de la ketamina durante el periodo intraoperatorio es la disminución en la incidencia de NVPO en comparación con placebo (104), como demuestran diferentes estudios que se analizarán posteriormente.

Cabe resaltar el poder antiinflamatorio de la ketamina al disminuir la concentración de interleuquinas como la IL-6. Presenta repercusiones hemodinámicas con dosis por encima de 2 mg/kg en la anestesia obstétrica, donde se observa hipertensión materna y aumento del tono uterino.

Menos frecuentes son las reacciones anafilácticas, anorexia, delirios, disforia, desorientación, bradicardia o arritmias, hipotensión, depresión respiratoria y apnea.

La ketamina como la mayoría de los fármacos posee una ventana terapéutica; a medida que aumenta su concentración en plasma pasa de una zona de analgesia o de efecto pseudonarcótico (con dosis que oscilan 0.25 y 1 mg/kg) a una zona de anestesia disociativa (entre 0,25 y 1,5 mg/kg), hasta alcanzar finalmente una zona de saturación donde se empiezan a observar efectos deletéreos o dañinos sobre la PA, FC e incluso agitación o delirio postoperatorio.

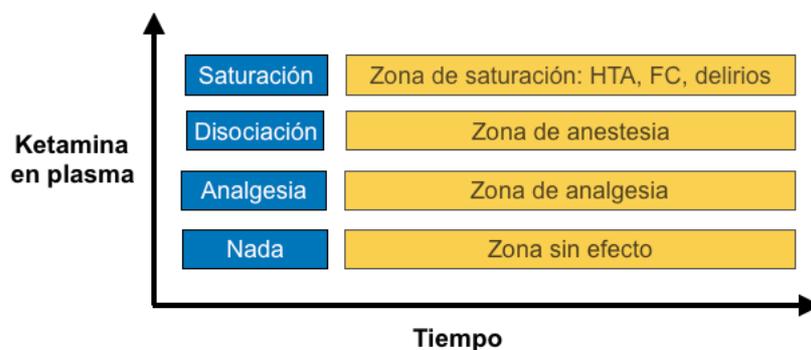


Figura 8: Ventana terapéutica de la ketamina.

1.10.5 Usos y evidencias actuales

- Sedación

La ketamina no compromete la función respiratoria, miocárdica o hemodinámica a dosis habituales, lo que la convierte en un agente ideal para sedaciones que requieren mantenimiento de la ventilación espontánea o pacientes críticos, como heridas en campos de batalla (105).

Cada vez se encuentra más extendido el uso de la ketamina en procedimientos cortos como parte fundamental de la sedación y analgesia, ya que produce su efecto rápidamente, manteniéndolo en torno a 10 - 15 minutos tras un bolo inicial. Es interesante su uso en las reducciones de fracturas o tratamiento de quemaduras con mantenimiento de ventilación espontánea.

Por otro lado, cuando se combina con otros fármacos como el propofol, los requerimientos de ketamina se reducen al 50%, y con ello los efectos secundarios de ambos fármacos. Ejerce sinergia con barbitúricos y halogenados, pero potencia sus efectos secundarios.

- Inducción y Mantenimiento de la Anestesia

Como ya se ha mencionado anteriormente, la ketamina cobró su protagonismo en la anestesia de guerra, en la que se necesitaba un fármaco con inicio rápido de acción, y que no produjera depresión cardiovascular tras la inducción.

Tras un bolo de 1 a 2 mg/kg IV produce anestesia disociativa en 30 segundos aproximadamente y el efecto anestésico dura de 5 a 10 minutos.

Por otro lado, es frecuente su uso previo a la inducción en pacientes agitados, en los que bajas dosis de ketamina (0.25 a 0.5 mg/kg IV) permiten mejorar la preoxigenación previa a la inducción anestésica.

El mantenimiento de la anestesia con ketamina se puede realizar con bolos intermitentes de 0.5 mg/kg o por medio de una infusión continua de 10 a 30 µg/kg/min IV que se debe interrumpir entre 20 y 30 minutos antes del fin de la cirugía.

- **Analgesia y coadyuvancia analgésica**

Una de las características clave de la ketamina, a diferencia del resto de agentes anestésico es su potente poder analgésico.

Como ya se ha expuesto, produce una analgesia disociativa gracias a su acción como antagonista NMDA no competitivo, pero además es capaz de desensibilizar las vías del dolor y modular los receptores de opioides disminuyendo los requerimientos de los mismos e incluso suprimiéndolos completamente, gracias a su acción en los receptores opioides y monoaminérgicos. Por otro lado, produce un bloqueo de canales de sodio y calcio voltaje dependientes.

La ketamina reduce la liberación presináptica de glutamato y la adhesión de leucocitos y plaquetas, antagoniza los receptores muscarínicos y nicotínicos de la acetilcolina, e inhibe la formación de factor de crecimiento neural y formación de ácido nítrico.

Disminuye la recaptación de catecolaminas y la activación de los granulocitos, y suprime así la producción de citoquinas proinflamatorias, siendo considerada por tanto, una de las estrategias más prometedoras para prevenir el DAP.

Como ya se ha comentado anteriormente la ketamina, gracias a sus propiedades analgésicas, juega un papel fundamental dentro de la OFA. Se han realizado numerosas revisiones sobre la ketamina como coadyuvante en el tratamiento del DAP, tanto en términos de reducción del dolor (puntuación del dolor en escalas analgésicas) como requerimientos de opioides tras una intervención quirúrgica. Sin embargo como ya se ha comentado, no está exenta de eventos adversos significativos relacionados con la dosis (104,106–109).

Como dosis subanestésicas de ketamina entendemos una dosis en bolo IV inferior a 1 mg/kg IV y para una perfusión una dosis inferior a 1,2 mg/kg/hora (110). Los últimos estudios reflejan que la administración de ketamina a dosis subanestésicas logra una disminución del DAP y de los requerimientos analgésicos de rescate en el postoperatorio inmediato de hasta el 30 - 50%, con escasos efectos colaterales.

Existen diferentes protocolos de analgesia perioperatoria con infusión continua intraoperatorias de ketamina a dosis bajas que reflejan resultados beneficiosos en cuanto a su poder ahorrador de opioides. Sin embargo, hasta la fecha, se desconoce la dosis o la vía óptima de administración (104,106,108,111).

Se encuentra un beneficio particular de la ketamina en cirugías especialmente dolorosas, como torácica, de abdomen superior y COT mayor (107).

La ketamina gracias a la desensibilización de las vías centrales del dolor (mediante la inhibición de los receptores NMDA y la disminución de la sensibilización "wind-up" y central) se ha comenzado a emplear en pacientes consumidores crónicos de opioides con excelentes resultados. La ketamina atenúa los efectos inducidos por opioides como la hiperalgesia y disminución de la tolerancia a los opioides (112). Además gracias a su papel en la prevención del DAP disminuye la incidencia de DCPQ.

Por otro lado, se emplea como coadyuvante a los opioides tanto para el dolor neuropático (113) como para el dolor en pacientes oncológicos (114,115), aunque con evidencia insuficiente por el momento.

- **Vías Aéreas Hiperreactivas**

La ketamina gracias a su efecto broncodilatador como resultado de la modulación de la cascada inflamatoria, podría tener un papel en el tratamiento del broncoespasmo agudo.

Se ha realizado recientemente un estudio que muestra los beneficios de la ketamina en el paciente asmático con frecuentes crisis de broncoespasmo, reflejando mejoría del intercambio gaseoso y reducción por tanto del tiempo necesario de ventilación mecánica sin efectos adversos, con dosis en torno a 1 a 2 mg/kg IV y asociado o no a infusión continua de 0.15 a 2.5 mg/kg/h IV.

- **Usos en Cuidados Críticos**

Se han realizado estudios que reflejan el papel beneficioso de la ketamina en el paciente séptico mostrando un posible efecto protector antiinflamatorio y repercutiendo en una disminución de los efectos sistémicos de la sepsis como la hipotensión y la acidosis metabólica.

Pese a la contraindicación existente de la ketamina en pacientes con lesiones cerebrales traumáticas o aumento de la presión intracraneal, hay estudios que muestran su utilidad como sedante en este grupo de pacientes gracias al mantenimiento de la

presión de perfusión cerebral sin incrementar la presión intracraneal, o incluso reduciéndola, sin embargo, su empleo sigue siendo controvertido necesitando más evidencias científicas.

1.10.6 Precauciones y limitaciones

Pese a que la ketamina posee un perfil de seguridad bastante amplio, en casos de sobredosis acontecen efectos secundarios como sedación prolongada o incluso depresión respiratoria severa.

Se recomienda utilizar ketamina con precaución en las siguientes condiciones:

- Intoxicación etílica aguda o alcoholismo crónico.
- Cirrosis u otros tipos de insuficiencia hepática.
- Hipertensión intracraneal, con masa intracraneal, traumatismo craneoencefálico, hidrocefalia.
- Presión intraocular elevada o traumatismo del globo ocular.
- Enfermedad psiquiátrica.
- Porfiria aguda intermitente.
- Antecedentes de convulsiones.
- Hipertiroidismo.
- Preeclampsia o eclampsia.
- Enfermedad cardíaca severa, taquiarritmias o enfermedad coronaria.

Conforme al sistema de clasificación por órganos del MedDRA, y basándose en los siguientes criterios: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles), las reacciones adversas se clasifican según tabla que se muestra a continuación:

Tabla 18: Efectos adversos de la ketamina.

Clasificación por órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Alucinaciones, sueños anormales, pesadillas, confusión, agitación, comportamiento anormal
	Poco frecuentes	Ansiedad
	Raras	Delirio*, alucinaciones recurrentes (flashback)*, disforia*, insomnio, desorientación*
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Nistagmus, hipertonía, movimientos clónicos tónicos
Trastornos oculares	Frecuentes	Diplopía
	No conocidas	Aumento de la presión intraocular
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Aumento de la tensión arterial, aumento de la frecuencia cardíaca
	Poco frecuentes	Bradicardia, arritmia
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Aumento de la frecuencia respiratoria
	Poco frecuentes	Depresión respiratoria, laringoespasma
	Raras	Trastorno obstructivo de las vías respiratorias*, apnea*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, vómitos
	Raras	Hipersecreción salival

Trastornos hepatobiliares	No conocidas	Resultados anormales en las pruebas de función hepática. Lesión hepática inducida por fármacos*
Trastornos renales y urinarios	Raras	Cistitis*, cistitis hemorrágica*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Poco frecuentes	Dolor en la zona de inyección, erupción en la zona de inyección
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Eritema, erupción morbiliforme

* Frecuencia estimada a partir de la base de datos de seguridad post-comercialización.

Fuente: Ficha técnica de la Ketamina (91).

Los efectos anteriores son dependientes de la dosis, y son más frecuentes en pacientes adultos y en mujeres (96). Como ya se ha mencionado, la premedicación con benzodiazepinas reduce las reacciones adversas psicotomiméticas de ambos enantiómeros (100,101).

1.11 RELACIÓN ENTRE EL ABORDAJE DEL DAP Y LA PROGRESIÓN TUMORAL

El 80 % de pacientes con cáncer avanzado experimentan dolor agudo moderado o intenso en algún momento de su evolución, por lo que el manejo del DAP es especialmente relevante en este tipo de pacientes,

La causa más frecuente de muerte en pacientes con tumores sólidos es la progresión de la enfermedad.

Existen diferentes factores que influyen en el desarrollo de metástasis, y aunque los más importantes tienen que ver con los mecanismos de defensa del huésped y con el potencial metastásico del tumor, las terapias oncológicas empleadas (entre las que se incluye la cirugía) juegan un papel fundamental.

Durante la cirugía se produce una manipulación del tumor que puede ocasionar la liberación de células tumorales hacia la circulación sistémica o linfática, permitiendo el desarrollo de la enfermedad en lugares distantes a la misma. Además, en ocasiones, su resección no es completa, posibilitando su recurrencia local en el lugar primario.

La magnitud de la cirugía se relaciona proporcionalmente con el daño tisular, el grado de inmunosupresión y la incidencia de dolor severo. Así pues, la cirugía laparoscópica ha demostrado experimentalmente menos recurrencia tumoral que la cirugía abierta.

Como respuesta al estrés quirúrgico se produce una activación del sistema nervioso simpático que favorece la progresión tumoral. Las catecolaminas promueven la angiogénesis a través de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el aumento de los niveles de IL-6 (116).

La inmunidad celular también se encuentra alterada durante el proceso tumoral.

Por otro lado, la inflamación también juega un papel importante, ya que las vías que participan en la activación inflamatoria coinciden con las vías de activación del dolor y progresión tumoral. Se produce una activación del factor nuclear κ (NF- κ B), liberación de mediadores tipo IL-6, IL-1 β , factor de necrosis tumoral α (TNF- α), factores angiogénicos (como VEGF y factor de crecimiento endotelial), especies reactivas de oxígeno molecular y factores inducibles hipóxicos (HIF1- α y HIF2- α). Como resultado se activan lo que se conoce como “genes promotores de tumores” (Src) que juegan un papel clave en la progresión metastásica del tumor, al contrario sucede con las células

“natural killer” (NK) o los linfocitos T citotóxicos (CLS) cuya su activación protege de la progresión tumoral.

El dolor perioperatorio secundario al trauma quirúrgico también conduce a la inmunosupresión al reducir las células NK y CLS y activar moléculas de adhesión tumoral (CD11), favoreciendo así la progresión y diseminación tumoral. Por lo tanto, el tipo de analgesia administrada durante el periodo intraoperatorio repercute en el riesgo de recidiva tumoral de los pacientes oncológicos.

Más que discutida se encuentra la relación entre la diseminación tumoral y el uso de opioides, especialmente la morfina, evidenciando su papel en la inmunomodulación. En estudios experimentales, in vitro, tanto en humanos como en animales, la morfina ha mostrado resultados contradictorios al ejercer una acción negativa (dosis dependiente) contra las células NK y CLS. Se cree que la morfina es proangiogénica y disminuye tanto la inmunidad humoral como celular promoviendo el crecimiento tumoral en el cáncer de mama y próstata, entre otros. Por ello, se han emprendido diversos estudios multicéntricos que tratan de confirmar esta relación en pacientes oncológicos (117–123).

Según las recomendaciones de la evidencia existente (criterios de GRACE), la analgesia/anestesia epidural presenta un efecto positivo en la inmunomodulación (fuerte recomendación para usarla). También hay fuertes evidencias (tanto en animales como en humanos) de que la morfina presenta efectos negativos sobre la función inmune (fuerte recomendación para no usarla). Sin embargo, pese a que estudios in vitro han evidenciado también el efecto perjudicial del resto de opioides, clínicamente no existen indicaciones concluyentes por el momento para no recomendar su uso. Con respecto a analgesia no opioide, como la lidocaína IV, los antiinflamatorios no esteroideos y la ketamina, parece que todos mantienen íntegra la función del sistema inmune (recomendación fuerte de uso). La analgesia multimodal es primordial en el perioperatorio, pero son necesarios ensayos clínicos aleatorizados (ECA) adicionales para determinar el impacto de la misma sobre la función de las células del sistema inmune.

Pese a que las anteriores conclusiones podrían reafirmar los beneficios de la ketamina como alternativa analgésica a los opioides en pacientes oncológicos, el objetivo del presente trabajo únicamente se centra en la evaluación del dolor perioperatorio. Los efectos secundarios de los mismos a largo plazo, como es la recidiva tumoral, no han sido objeto de esta investigación, quedando abierta a futuros trabajos.

1.12 CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es el cáncer femenino más común en todo el mundo. En España se detectaron 33.307 casos nuevos de cáncer de mama en el año 2019, y la estimación para 2020 es de 32953. Entre el 2012 y el 2019 ha habido un incremento del 7,5 %. Se calcula que de cada ocho mujeres, una padecerá cáncer de mama en algún momento de su vida. Y a pesar de que la edad de máxima incidencia se sitúa por encima de los 50 años, un 10 % se diagnostica en mujeres menores de 40 años.

La mortalidad por cáncer de mama ha disminuido en los últimos años gracias a la detección precoz con los programas de cribado y a la mejora de los tratamientos. No obstante, el cáncer de mama continúa siendo la primera causa de muerte en mujeres por cáncer en España; en concreto, en el año 2018, 6534 mujeres fallecieron por dicha enfermedad.

El estadio en el que se diagnostique el cáncer influye en la supervivencia, siendo de más del 98 % en el estadio I, y descendiendo al 24 % en estadio III. De una forma global la supervivencia media relativa tras 5 años es del 89.2 % (124).

1.12.1 Dolor postmastectomía

El dolor tras una cirugía oncológica mamaria es un hecho postquirúrgico relevante. Tiende a aparecer en el periodo posterior a la mastectomía, generalmente como consecuencia de la interrupción de las vías neuronales normales, pero también relacionado con el desarrollo de linfedema, por la presencia de metástasis y por posibles complicaciones de la cirugía. En la mayoría de las situaciones, sin embargo, el dolor se produce principalmente como resultado de la limitación persistente del movimiento de la cintura escapular en la zona de la cirugía, en la que se localizan “puntos gatillo” en los grupos musculares asociados; lo que sugiere un origen no neuropático.

En este sentido, el IASP define el síndrome de dolor postmastectomía como un dolor persistente que aparece poco después de la mastectomía/tumorectomía, que afecta normalmente al tórax anterior, axila y/o la parte superior del brazo medial; aunque también se describen localizaciones en la cicatriz, mama, pared torácica, hombro y parte superior del brazo con una incidencia que varía del 25 % al 80%. La definición, por tanto,

se centra más bien en aspectos causales, temporales o de localización, sin proporcionar una descripción del dolor exclusivamente de tipo neuropático.

No obstante, el DCPQ que sucede tras una mastectomía suele ocurrir en pacientes cuya cirugía incluyó disección axilar, de hecho algunos autores abogan por denominarlo dolor postdisección axilar. En muchas ocasiones, la disección axilar puede favorecer también el desarrollo de dolor neuropático crónico, debido a cambios sensoriales y/o trastornos somatosensoriales, superponiéndose así al dolor postmastectomía “*per se*” y dificultando con ello el diagnóstico diferencial.

Un aspecto clave para diferenciar ambas entidades, sería considerar el patrón de paroxismos de dolor lancinante en un contexto de ardor, dolor o presión en la axila, la parte superior del brazo medial y/o el pecho; el cual tiene lugar de forma más característica en el dolor neuropático. Además suele aparecer hiperestesia, disestesia, hiperalgesia, alodinia o hipoestesia en la distribución del nervio intercostobraquial. Y es que, aunque la causa exacta de dolor neuropático crónico postquirúrgico no está clara, existen varias teorías que incluyen que la disección del nervio intercostobraquial (rama sensorial cutánea de T1 y T2), el daño intraoperatorio de las vías del nervio axilar y/o la formación de un neuroma podrían estar implicados. Usualmente, el dolor se desarrolla poco después de la cirugía, pero puede surgir incluso meses después. En este caso, el inicio tardío debe impulsarnos a la búsqueda de otras causas: enfermedad recurrente en la pared torácica o metástasis óseas.

Por otro lado, el síndrome de dolor postmastectomía difiere del metastásico en el que hay un patrón diferente de pérdida sensorial, linfedema y, por lo general, se trata de un dolor más intenso (125).

1.12.2 Cirugía en Cáncer de Mama

La cirugía oncológica de mama ha evolucionado en los últimos años, principalmente como consecuencia de los cambios en el conocimiento de la biología tumoral. El tratamiento locorregional sigue siendo la técnica de elección siempre que la estratificación tumoral lo permita en el momento del diagnóstico, por lo que es necesario individualizar en todos los casos. La cirugía oncoplástica permite restituciones de la integridad corporal, principalmente estética, repercutiendo positivamente en el estado de ánimo de la paciente. Mientras que la cirugía de reducción de riesgo, que se realiza

en los casos de cáncer de mama familiar y/o hereditario, disminuye significativamente el riesgo de desarrollo tumoral.

En la década de los 90 se produjo un cambio biológico en cuanto a las teorías sobre la diseminación del cáncer de mama. Se empezó a considerar el cáncer de mama como sistémico, desde un primer momento, propiciando el cambio más radical de la estrategia terapéutica. El tratamiento adyuvante con quimioterapia, hormonoterapia y terapia biológica dirigida al objetivo ganaron peso con respecto al tratamiento convencional con cirugía y radioterapia.

Los avances tecnológicos con mejoría de las técnicas de imagen permiten la realización de biopsias aspirativas, por punción, radioguiadas y preferiblemente con aguja gruesa, logrando establecer el diagnóstico de cáncer de mama sin que sea necesario someterse a una cirugía diagnóstica. Cuando la cirugía sea necesaria, es preciso valorar la realización de un tratamiento conservador o uno mutilante con mastectomía total.

La realización de programas de cribado permite detectar tumores pequeños, sin una clara afectación axilar, que se benefician de la conservación de la mama. Supone la realización de una tumorectomía que deja márgenes libres de enfermedad y que deberá ser completada con tratamiento adyuvante como la radioterapia, para evitar así recidivas locales. La radioterapia postoperatoria en tratamientos conservadores supone una disminución significativa del riesgo de recidiva del 39 al 14 % (126). En estos casos, como la probabilidad de afectación ganglionar regional es baja, en lugar de linfadenectomía habitual, se realiza en primer lugar Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (BSGC). Para ello, se estudian con ultrasonidos los ganglios axilares (que son los que mayor probabilidad tienen de afectación, en torno al 97 %) realizando una punción de los mismos que demostrará la afectación y la intensidad de la misma (encontrando células aisladas, micro o macrometástasis) que determinará la realización de la linfadenectomía axilar.

Sin embargo, en pacientes con desproporción entre el tamaño tumoral y el volumen mamario, la mastectomía total en cualquiera de sus variantes combinada con la BSGC estaría indicada. Otros factores como la extensión intraductal, la multicentricidad tumoral valoradas con resonancia magnética, enfermedades del colágeno o el carcinoma inflamatorio frenado son indicación de mastectomía total.

Hasta hace unos años, los factores de riesgo con más peso para el cáncer de mama estaban relacionados con la vía hormonal, como la menarquia precoz. Sin

embargo, actualmente, entre los principales factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama se encuentra la historia personal de cáncer (que incluye los antecedentes de hiperplasias atípicas o neoplasia lobulillar *in situ*, en una biopsia previa), así como los antecedentes oncológicos familiares.

En este campo juega un papel fundamental la “cirugía de reducción del riesgo”, como solución de mayor eficacia en el momento actual, donde el mayor riesgo lo presentan las mujeres portadoras de mutación en los genes BRCA 1 y 2. Cuentan con una probabilidad de desarrollar cáncer de mama y/o ovario a lo largo de su vida del 70 % y 45 % respectivamente.

Dentro de las técnicas quirúrgicas disponibles para el cáncer de ovario se realiza habitualmente una salpingooforectomía bilateral, que reduce la probabilidad de desarrollarlo en más del 80 %. El momento óptimo sería cuando la paciente ha terminado su vida reproductiva, en torno a los 35 años. Para el cáncer de mama, la mastectomía bilateral en cualquiera de sus variantes, es la técnica que reduce en más del 95 % el riesgo, ya que entre el 2 % y 3 %, cuando se realiza la intervención ya tienen enfermedad oculta maligna, por lo que se recomienda practicar estudios anuales con resonancia magnética hasta que dicha intervención se realice. Técnicamente puede realizarse una mastectomía total con o sin reconstrucción, una mastectomía preservadora de piel con reconstrucción inmediata, o una adenomastectomía (mastectomía subcutánea) también con reconstrucción inmediata, en la que es posible la conservación de la areola y el pezón. Estas reconstrucciones pueden seguir la secuencia de expansor provisional y prótesis definitiva (127).

A continuación se describen las técnicas quirúrgicas más frecuentes que se realizan en cirugía oncológica mamaria, de mayor a menor agresividad, y que se han realizado en este trabajo de investigación (128):

- Mastectomía radical. Se trata de la clásica mastectomía, también conocida como mastectomía radical de Halsted y de Meyer. Se realiza la extirpación de la glándula mamaria, ambos pectorales y vaciamiento axilar completo. Ha sido la técnica quirúrgica más utilizada durante muchos años hasta que ha sido sustituida por la cirugía conservadora de mama.
- Mastectomía radical ampliada. En ella se realiza la extirpación de los ganglios de la mamaria interna, ya sea de forma discontinua o en bloque con la pared ósea torácica, la cual se refuerza con fascia lata o mallas. Se encuentra prácticamente en desuso en la actualidad

- Mastectomía superradical. A la técnica anterior se le asocia la disección de los ganglios supraclaviculares, ya sea de forma discontinua o en mono bloque, extirpando parte de la clavícula y, de la primera y segunda costillas. No está indicada en la actualidad.
- Mastectomía superradical de Prudente. Cuando se suma una desarticulación interescapulotorácica del brazo homolateral. Tampoco se realiza en la actualidad.
- Mastectomía radical modificada:
 - o Mastectomía radical modificada de Merota-Patey. Se extirpa la glándula mamaria con el pectoral menor y la fascia del pectoral mayor, con vaciamiento axilar completo.
 - o Mastectomía radical modificada de Madden-Auchincloss. Se extirpa la glándula mamaria sin pectorales, con vaciamiento axilar completo. La incisión es horizontal, mejorando el resultado estético.

La mastectomía radical modificada es la técnica quirúrgica que más se realiza en la actualidad, con las siguientes indicaciones:

1. Tumores mayores de 3 cm.
2. Tumores multifocales.
3. Algunos sarcomas sin invasión de pectorales.
4. Tumores en estadios I y II.
5. Tumores en estadio III como parte de un tratamiento multimodal.
6. Cáncer de mama durante la gestación.
7. Recidiva tras cirugía conservadora.
8. Cáncer de mama en el varón.

- Mastectomía simple. A través de una incisión generalmente horizontal se realiza una extirpación de la glándula mamaria, sin vaciamiento axilar. Está indicada en los siguientes casos:
 1. Lesiones multicéntricas de carcinoma canalicular in situ
 2. Cistosarcoma phyllodes y sarcomas invasivos, cuando no están fijos a pared torácica subyacente, fascia o músculo (metastatizan por vía hematógica).
 3. Lesiones de mama poco frecuentes: melanoma, dermatofibrosarcoma protuberans, linfoma, actinomicosis, tuberculosis, absceso crónico, etc.
 4. Debe ser considerada profilácticamente en pacientes de alto riesgo.

- **Mastectomía subcutánea.** Se extirpa la mayor parte de la glándula mamaria conservando la piel, pezón y areola, sin realizar vaciamiento axilar. Está indicada en:

1. Mujeres de alto riesgo de desarrollar cáncer de mama.
2. Enfermedad mamaria benigna extensa, de diagnóstico dudoso por sus hallazgos en la exploración física o mamográfica

En la siguiente tabla se resumen los distintos tipos de mastectomías:

Tabla 19: Tipos de mastectomías y extirpación que cada una conlleva.

	Radical	Radical ampliada	Superradical	Superradical de Prudence	Radical Modificada de Patey	Radical modificada de Madden	Simple	Subcutánea
Extirpación de la glándula mamaria con piel	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Pectoral menor	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No
Pectoral mayor	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No
Vaciamiento axilar nivel I	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
Vaciamiento axilar nivel II	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
Vaciamiento axilar nivel III	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No
Ganglios mamaria interna	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No
Ganglios supraclaviculares	No	No	Sí	Sí	No	No	No	No
Desarticulación acromioclavicular	No	No	No	Sí	No	No	No	No

Por otro lado, las complicaciones más frecuentes durante o tras una mastectomía son:

Complicaciones intraoperatorias

1. Lesiones vasculares. La vena axilar es el vaso que con mayor frecuencia se lesiona, por tracción o arrancamiento de alguna de sus ramas principalmente, ya que la disección axilar completa obliga a extirpar los ganglios a ese nivel.

2. Neumotórax. Se produce por la perforación de la pleura parietal. Suele ser una complicación poco frecuente.
3. Lesiones nerviosas. Ocurren fundamentalmente durante la disección axilar, y afecta principalmente al nervio torácico largo o serrato, al toracodorsal o dorsal ancho, o incluso al plexo braquial.

Complicaciones postoperatorias precoces

1. Anemia. Mayoritariamente en casos de mamas irradiadas previamente y en las que se realiza una mastectomía radical.
2. Hematomas. Por hemorragia vascular y el fracaso del drenaje colocado.
3. Seromas. Es una de las complicaciones más frecuentes, y se produce como consecuencia de un mal funcionamiento de los drenajes, mala hemostasia o gran movilización de la grasa axilar.
4. Dehiscencia de la herida. Sucede cuando al aproximar los colgajos éstos quedan a tensión, pudiendo llegar a necrosarse.
5. Infección de la herida.
6. Flebitis y tromboflebitis de la vena axilar o subclavia. Más infrecuente.

Complicaciones postoperatorias tardías

1. Cicatrices queloides.
2. Contracturas y atrofiás del pectoral mayor, por lesión del nervio torácico anterior.
3. Alteración en la movilidad del hombro. Puede llegarse a un "hombro congelado" por falta de movilidad del brazo y hombro, originando retracciones ligamentosas y tendinosas, y finalmente una fijación de la articulación.
4. Parestesias en la axila y parte medial del brazo.
5. Alteraciones en la columna vertebral como escoliosis, cifosis o contracturas cervicales, especialmente en pacientes con mamas muy grandes.
6. Linfedema. Es la complicación tardía más frecuente de la mastectomía, como consecuencia de una alteración en el vaciado linfático a nivel axilar, producido por vaciamientos axilares completos generalmente asociados a radioterapia

La reconstrucción mamaria es parte integral del tratamiento del cáncer de mama con indicación de mastectomía. Existen un tipo de reconstrucción autóloga, con tejidos de la propia paciente o heteróloga con expansores o prótesis, o mixtas, que combinan ambas técnicas. Dicha reconstrucción puede ser inmediata, en el momento de la resección oncológica o diferida. Si se ha realizado tratamiento adyuvante es necesario esperar un año tras finalizar el tratamiento con radioterapia y 6 meses tras la quimioterapia.

El factor limitante más importante a la hora de decidir el momento de la reconstrucción sería la necesidad de aplicar radioterapia adyuvante. Cuando se haya realizado una reconstrucción con un expansor, y sea necesario aplicarla, no es imprescindible la retirada del mismo para un adecuado tratamiento oncológico. Mientras que si se ha colocado el expansor y necesita quimioterapia adyuvante, con radioterapia posterior, debería sustituirse por una prótesis definitiva antes de iniciar el tratamiento radioterápico.

En la reconstrucción heteróloga con expansores tisulares o prótesis (en función de las características de cada paciente), el material protésico se colocará en el área retropectoral en un solo tiempo, si es posible. Por otro lado, en la reconstrucción con colgajos autólogos se pueden realizar diferentes técnicas quirúrgicas, que enumeraremos a continuación:

1. Transposición del músculo gran dorsal. En la que se produce la traslación al tórax del músculo *latissimus dorsi* acompañado por un trozo de piel y tejido celular subcutáneo de dimensiones adecuadas. Frecuentemente requiere la colocación de una prótesis o expansor tisular de forma simultánea o diferida para obtener un volumen adecuado. Se suelen emplear exploraciones complementarias para asegurar la integridad del pedículo vásculonervioso toracodorsal.
2. Transposición del músculo recto anterior del abdomen. En la que se produce la traslación de piel, grasa y masa muscular abdominal al tórax, utilizando el pedículo arteriovenoso epigástrico superior, cuyo trayecto discurre en el espesor de los músculos rectos anteriores del abdomen.
3. Técnicas de microcirugía (DIEP / SIEA / TRAM libre). Se basan en la transferencia microquirúrgica exclusivamente de piel y grasa de la zona escogida, generalmente del abdomen, sin que suela ser necesaria acompañarla de tejido muscular (DIEP / SIEA) o con una parte de él (TRAM libre) para lograr

una vascularización adecuada. Con menos frecuencia, el aporte proviene de otras zonas como como la zona glútea (SGAP /IGAP) o la cara interna de los muslos (TUGF).

Con respecto a la reconstrucción de areola, es recomendable diferirla hasta que la mama reconstruida alcance su forma y posición final y se encuentre lo más simétrica posible con respecto a la mama contralateral (periodo que suele oscilar en torno a los 6 meses). Existen diversas posibilidades para reconstruir la areola; como el autoinjerto de piel de pliegue inguinoperineal, el autoinjerto de areola contralateral, o el autoinjerto de piel mallado y tatuajes. Por otro lado, la reconstrucción de pezón se puede realizar mediante distintas técnicas como el autoinjerto de pezón contralateral o mediante colgajos locales por diferentes técnicas.

La eficacia de la radioterapia no se ve alterada por la presencia de una prótesis o un expansor, pero sí empeora discretamente la estética, especialmente por la contractura capsular. También puede producirse radiodermatitis con pérdida de elasticidad de la piel. La irradiación de expansores tisulares debe iniciarse cuando el periodo de expansión ha finalizado, aunque por razones estéticas se recomienda realizar el cambio del expansor a prótesis definitiva antes de comenzar la irradiación. En los casos en que se haya practicado una irradiación adyuvante, es mejor la reconstrucción con tejido autólogo en cualquiera de sus variantes.

Señalar que la reconstrucción mamaria inmediata no retrasa el inicio de la quimioterapia adyuvante en la mayoría los pacientes, ni interfiere con las dosis totales, número de ciclos o espacio entre los ciclos de quimioterapia, ni con el uso de antibióticos o factores de crecimiento hematopoyético. El tratamiento sistémico con hormonoterapia tampoco es una contraindicación para la reconstrucción mamaria inmediata o diferida. La administración de trastuzumab (Herceptin®) de forma concomitante o secuencial a la quimioterapia, ya sea en adyuvancia o neoadyuvancia, tampoco contraindica la realización de una reconstrucción mamaria inmediata (127).

La selección de la técnica oncoplástica más apropiada para cada caso dependerá de la localización tumoral y de las características concretas de cada mama (tamaño y ptosis). A continuación se resumen las técnicas oncoplásticas conservadoras más utilizadas actualmente en cirugía de mama (tabla 20) (128):

Tabla 20: Indicaciones de las principales técnicas oncoplásticas conservadoras

Técnica	Localización tumoral	Características de la mama	Complicaciones típicas
Mamoplastia vertical de rama única	Unión de cuadrantes inferiores	Tamaño moderado Ptosis leve/moderada	Excepcionales
Mamoplastia vertical de doble rama sensibilidad CAP	Cuadrantes inferiores	Tamaño moderado/grave Ptosis moderada	Necrosis CAP Alteración
Mamoplastia vertical de pedículo inferior	Tumores laterales (7 – 10 h) Tumores mediales (4 – 2 h) Tumores unión de cuadrantes superiores (< 3 – 4 cm del CAP)	Tamaño moderado/grave Ptosis moderada/grave Movilización del CAP > 5 cm	Necrosis CAP Alteración sensibilidad CAP
Mamoplastia rotación inferior	Unión de cuadrantes internos Cuadrante inferointerno	Tamaño moderado Ptosis leve/moderada	Necrosis colgajo mamario
Mamoplastia horizontal	Tumores polo superior (8 – 4 h)	Tamaño pequeño/moderado Ptosis leve/moderada	Excepcionales
Mamoplastia lateral	Tumores laterales (8 – 10 h) > 5 cm del CAP	Tamaño moderado Ptosis leve/moderada	Excepcionales

CAP: Complejo Areola-Pezón.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

El presente trabajo de investigación pretende determinar el beneficio de la utilización de ketamina IV como base de la analgesia intraoperatoria en cirugía oncológica mamaria, demostrando que proporciona una mejor analgesia postoperatoria y a su vez, una disminución del consumo de analgésicos de rescate, minimizando así los efectos negativos asociados al uso de opioides en pacientes oncológicos.

Por tanto, esta tesis doctoral ha sido planteada para poder responder a las siguientes preguntas:

- En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama sometidos a cirugía oncológica mamaria, ¿la administración de ketamina IV a dosis de 0.25 mg/kg seguida de una perfusión continua de ketamina a dosis de 2 - 10 µg/kg/min, según peso ideal, como base de la analgesia intraoperatoria, logra menor incidencia de DAP que los opioides?
- En los casos en los que se presenta DAP tras cirugía oncológica mamaria, ¿la puntuación del mismo, cuantificada mediante la aplicación de la NRS, es inferior cuando se ha administrado ketamina que cuando se ha administrado opioides?
- ¿Es equiparable el nivel analgésico logrado con ketamina IV al que se alcanza con opioides IV, tanto durante las primeras horas postoperatorias como tras 24 horas de la cirugía?
- ¿La necesidad de rescates por dolor en el postoperatorio inmediato, disminuye en pacientes en los que se emplea la ketamina IV ajustada, respecto al uso de opioides como base analgésica en el intraoperatorio?
- ¿Influye la administración de ketamina IV en el tiempo de recuperación tras la anestesia general, respecto al uso de opioides?
- ¿La incidencia de NVPO en ambos grupos es comparable?

- ¿La percepción de la calidad del despertar por el anestesiólogo responsable es la misma cuando se usa ketamina IV respecto al uso de opioides como base analgésica en ambos grupos?.
- ¿La ketamina IV exagera los cambios hemodinámicos que ocurren habitualmente tanto en el intraoperatorio como tras la extubación? ¿Tiene algún efecto sobre las constantes hemodinámicas en el postoperatorio inmediato?.
- ¿Se podría decir que la ketamina IV a dosis de 0.25 mg/kg y mantenimiento con perfusión continua de ketamina a dosis de 2 - 10 µg/kg/min, según peso ideal, influye en la incidencia de alucinaciones, delirio o confusión postquirúrgica durante el periodo postoperatorio inmediato o tras 24 h del mismo?
- ¿La ketamina IV disminuye la incidencia de otras complicaciones respiratorias críticas tras la extubación, como la desaturación, el laringoespasma o el broncoespasmo respecto al uso de opioides? ¿Y las complicaciones respiratorias durante las primeras horas de estancia en Reanimación?
- ¿Tiene este fármaco capacidad para mejorar la saturación arterial de oxígeno (SatO₂) tras la extubación y en el postoperatorio inmediato?
- ¿Mejora la ketamina IV la calidad subjetiva de la extubación en los pacientes sometidos a cirugía oncológica de mama?
- Por último, ¿es segura la administración de ketamina IV, a las dosis referidas, en pacientes sometidos a cirugía oncológica de mama en las que no está contraindicada?

Basándonos en estas preguntas, nos planteamos la siguiente hipótesis del estudio: la ketamina IV administrada como base de la analgesia intraoperatoria proporciona mejor analgesia y control del DAP que el uso de opioides IV durante la cirugía oncológica mamaria, con menor consumo de analgésicos de rescate en el postoperatorio inmediato.

La hipótesis alternativa es que los opioides intraoperatorios aportan mayor confort y control de la analgesia postoperatoria, con necesidad de dosis menores de analgésicos de rescate.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivos Primarios

- Evaluar si la ketamina IV como base de la analgesia intraoperatoria proporciona una analgesia y confort postoperatorios de mayor calidad que el uso de opioides en pacientes sometidos a cirugía oncológica mamaria, disminuyendo por tanto la incidencia de DAP.
- Determinar si una vez que se presenta el DAP, la puntuación obtenida mediante la NRS es inferior cuando se administra ketamina IV que cuando se emplean opioides durante el intraoperatorio.
- Evaluar y cuantificar la necesidad de rescates por dolor durante su estancia en la Unidad de Reanimación y a las 24 h de la intervención, en función de si se han administrado opioides o ketamina como base analgésica durante el intraoperatorio.

2.2.2 Objetivos Secundarios

- Valorar si la ketamina IV influye en el tiempo de recuperación tras la anestesia general en comparación con el uso de opioides.
- Valorar la incidencia de NVPO en ambos grupos.
- Evaluar si la ketamina IV influye en la incidencia de depresión respiratoria y desaturación tras la extubación en comparación con el uso de opioides.
- Valorar las diferencias en la percepción de la calidad del despertar por el anestesiólogo en ambos grupos.
- Comprobar si la ketamina IV exacerba los cambios hemodinámicos que ocurren habitualmente en el perioperatorio.

- Valorar la incidencia de ansiedad durante el periodo postoperatorio.
- Valorar la incidencia de alteraciones del nivel de conciencia, y otros efectos secundarios durante el periodo postoperatorio.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 SUJETOS DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional y de cohortes realizado en el Hospital General Universitario Santa Lucía (HGUSL) de Cartagena, Región de Murcia, con 71 pacientes de sexo femenino, con diagnóstico de cáncer de mama, independientemente del tipo y estadio en que se presentaban, programados para cirugía oncológica de mama bajo anestesia general (reclutados desde el mayo de 2017 hasta diciembre de 2017), ASA I-III con edades comprendidas entre 23 y 94 años. La selección de los pacientes se realizó de forma consecutiva, reclutando a aquellos pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y no tenían criterios de exclusión.

3.1.1 Criterios de inclusión y exclusión

3.1.1.1 Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, de cualquier tipo y estadio, que van a ser sometidos a cirugía oncológica de mama en HGUSL de Cartagena, durante periodo de mayo de 2017 hasta diciembre de 2017, con edades comprendidas entre 18 y 95 años.

3.1.1.2 Criterios de exclusión

- Alergia o hipersensibilidad a la ketamina.
- Alergia o hipersensibilidad a los opioides.
- Historia de dolor crónico.
- Historia de abuso o dependencia a la ketamina o a opioides.
- Presión intraocular elevada.
- Lesiones intracraneales que puedan presentar presión intracraneal elevada.
- Antecedentes de traumatismo craneoencefálico.
- Antecedente de crisis epiléptica.
- Enfermedad psiquiátrica.

- Porfiria aguda intermitente.
- Hipertiroidismo o sometidos a terapia de reemplazo tiroideo.
- Cualquiera de los siguientes antecedentes cardiológicos:
 - o Antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva.
 - o Enfermedad coronaria.
 - o Taquiarritmias.
 - o HTA de difícil control.
- SatO₂ basal de oxígeno < 90%.
- Insuficiencia renal moderada o severa.
- Insuficiencia hepática moderada o severa.
- Patología asociada a hipersalivación o dificultad para deglutir.
- Embarazo o mujer lactante.
- Negativa a firmar el consentimiento informado o incapacidad para darlo (demencia senil, disminuido psíquico, etc...).
- Utilización de una técnica anestésica poco frecuente.

3.2 VARIABLES DEL ESTUDIO. DEFINICIONES

3.2.1 Variables principales

Las variables principales del estudio fueron la presencia o no de DAP, su intensidad, la necesidad de rescates analgésicos en función de la intensidad de dolor presentado, y el tipo de rescate administrado.

La presencia de dolor y su intensidad fueron medidos en diferentes tiempos: tras la extubación, a los 10 minutos, a los 60 minutos y a los 90 minutos de su estancia en la Unidad de Reanimación, y tras 24 horas de la cirugía en planta de hospitalización. La necesidad y el tipo de rescate analgésico, sin embargo, únicamente se midieron en dos tiempos: durante su estancia en reanimación y a las 24 horas en planta de hospitalización.

La evaluación de la intensidad del dolor postoperatorio es difícil porque no existe un método totalmente preciso para determinarlo. La NRS, desde su introducción, ha sido empleada con éxito y es una de las escalas más empleadas en la actualidad (129,130). Dado su facilidad de aplicación en el paciente quirúrgico, que en muchas ocasiones se encuentra poco colaborador, bajo los efectos de la anestesia residual, se ha seleccionado dicha escala como método de cuantificación de la intensidad del dolor en el presente trabajo.

Se clasifica la intensidad del dolor experimentado, según la puntuación obtenida tras la aplicación de la NRS, en leve (menor que 4/10 puntos), moderado (mayor o igual a 4/10 y hasta 7/10) y severo (mayor de 7/10 puntos), siendo 0 la ausencia completa de dolor y 10 el máximo dolor experimentado a lo largo de su vida (2,131).

Por otro lado, la necesidad de administrar analgesia de rescate se valorará en función de la puntuación obtenida tras la aplicación de la NRS, pudiendo optar por un AINE (en función de la analgesia intraoperatoria) o en caso de obtener una puntuación en la NRS de intensidad moderada-severa, bolos de morfina IV (de hasta 0.1 mg/kg), tanto en la Unidad de Reanimación como tras 24 horas de la cirugía en planta de hospitalización.

Resumen, cuatro variables principales:

- Dolor SÍ/NO.
- Puntuación obtenida en la NRS (0 – 10).
- Necesidad de analgesia de rescate SÍ/NO.
- Tipo de rescate analgésico utilizado (AINE/MORFINA)

3.2.2 Variables secundarias

En este estudio también se registraron otras variables como:

- Complicaciones respiratorias críticas presentadas durante la extubación (como laringoespasma, broncoespasma, depresión respiratoria, apnea, necesidad de reintubación, etc.).
- Presencia de NVPO inmediatamente tras la extubación.
- Desaturación tras la extubación, definiéndose como una SatO₂ inferior al 90%, con necesidad de oxigenoterapia con Ventimask® para mantener SatO₂ > 90%.
- Calidad subjetiva de la extubación y despertar. Recogida tanto por el anestesiólogo responsable del paciente como por un observador ciego, clasificándola en “Excelente”, “Buena”, “Regular” y “Mala”).
- Desaturación en la Unidad de Reanimación.
- NVPO en la Unidad de Reanimación.
- Aparición de alteraciones del nivel de conciencia, delirio o alucinaciones.
- Ansiedad durante su estancia en Reanimación (escala ansiedad y depresión hospitalaria) (132).
- Variables hemodinámicas y SatO₂: registro completo de FC, Presión Arterial Sistólica (PAS), Presión Arterial Diastólica (PAD) y SatO₂ de cada paciente en diferentes escenarios:
 - o En la evaluación preanestésica.
 - o En la Unidad de Premedicación, inmediatamente antes de la intervención quirúrgica.
 - o Tras la inducción, durante la intervención quirúrgica.

o Durante su estancia en la unidad de reanimación.

En dichas variables se registró la variabilidad de las mismas, fundamentalmente los cambios hemodinámicos que sucedieron desde antes de administrar opioides o ketamina y a posteriori.

- Variables antropométricas: sexo, edad, altura, peso real e IMC.
- Hábito tabáquico, siendo clasificado como fumadores o no.
- Tipo de intervención quirúrgica realizada.
- Tiempos quirúrgicos divididos en: tiempo de anestesia (desde la administración del Bloqueante Neuromuscular, BNM, hasta la extubación del paciente), tiempo de cirugía (desde incisión quirúrgica hasta completar el cierre quirúrgico) y tiempo desde el fin de la administración de la analgesia hasta la extubación. Si algún tiempo en total no siguió una distribución normal de los distintos tiempos o bloques se categorizó basándose en los resultados obtenidos y en la bibliografía previa.
- Realización de linfadenectomía o BSGC durante la cirugía.
- Estadio tumoral que presentaba la paciente.
- Si la paciente había recibido radioterapia o quimioterapia previa
- Tipo de hipnótico de mantenimiento administrado durante la cirugía.
- Administración de ansiolisis previa a la cirugía con benzodiazepinas como el midazolam.
- Administración de sulfato de magnesio durante la cirugía en casos de picos hipertensivos o taquicardia durante el intraoperatorio.
- Administración concomitante de otros fármacos como los corticoides.

3.3 DESARROLLO DEL ESTUDIO. TÉCNICA ANESTÉSICA

Se reclutaron a los pacientes, con diagnóstico de cáncer de mama para cirugía programada y que cumplieran los criterios de selección (apartado 3.1.1) directamente desde la consulta de preanestesia. La información respecto al estudio se proporcionó a cada paciente de una forma verbal y escrita mediante una hoja de información de dicho estudio (anexo 1) insistiendo en que la técnica anestésica que se realizaría sería independiente de la decisión del paciente a participar o no en el estudio, y que sería decisión del propio anestesiólogo responsable de dicho quirófano, según su práctica clínica habitual. Una vez que el paciente aceptó formar parte del estudio, se formalizó mediante la firma de un consentimiento informado específico (anexo 1).

El día de la cirugía el paciente ingresaba en la Unidad de Premedicación donde se monitorizaban las constantes vitales como la Presión Arterial No Invasiva (PANI) (compuesta por PAS y PAD), FC y SatO₂ mediante pulsioximetría. A pie de cama, el anestesiólogo responsable del quirófano en el que se iba a realizar la intervención realizó una nueva anamnesis, corroborando el informe preanestésico que se había realizado en consulta y el estado clínico global del paciente a partir del cual se escogería la técnica anestésica a realizar. A pesar de haber sido reclutados para participar en el estudio, en caso de no cumplir criterios el día de la cirugía (tratamiento basal con opioides, por ejemplo) se descartaron del mismo, siendo considerados casos nulos para evitar así posibles sesgos.

Posteriormente el investigador principal asignó al paciente un número de identificación personal, que fue anotado en la hoja de recogida de datos en la que se fueron registrando las distintas variables del estudio (anexo 2) y fue el anestesiólogo responsable el que asignó al paciente al grupo de los opioides o de la ketamina según su práctica clínica habitual, como base analgésica. Todavía en la Unidad de Premedicación, y tras canalizar una vía venosa periférica, los pacientes fueron premedicados con 0.01 - 0.03 mg/kg de midazolam (ajustado a peso ideal) aproximadamente 10 minutos antes de la inducción en ambos grupos.

En el quirófano se monitorizó a todos los pacientes según los criterios de la Sociedad Española de Anestesia y Reanimación (SEDAR) que incluye la ECG, PANI, FC, SatO₂, capnografía (GE Datex-Ohmeda S/5 Aespire®), nivel de relajación neuromuscular y nivel de hipnosis mediante entropía (GE Entropy EasyFit Sensor®) cuyos valores fueron anotados en la hoja de recogida de datos.

Tras la monitorización, comenzó la preoxigenación con mascarilla facial (con una Fracción Inspiratoria de Oxígeno, FiO_2 , del 80-100 %) hasta conseguir un valor End-tidal o teleespiratorio de O_2 (EtO_2) mayor del 80 % que garantizara una reserva suficiente de O_2 para la apnea que se produce durante la maniobra de intubación, y se realizó la inducción anestésica con fármacos ajustados a peso ideal, según la práctica habitual del anestesiólogo responsable. A pesar de haber asignado al paciente al grupo en la Unidad de Premedicación, el anestesiólogo responsable pudo cambiar de opinión sobre la técnica anestésica a realizar, como sucedió por ejemplo en caso de HTA severa refractaria a tratamiento, siendo considerada entonces un caso nulo para evitar sesgos en el estudio.

El anestesiólogo responsable, según su práctica clínica habitual, escogió una inducción anestésica con un bolo de fentanilo a 1 - 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en el grupo 1 (T1) o ketamina a 0.25 mg/kg en el grupo 2, tras la previa administración de atropina a 0.01 mg/kg (con fines antisialagogos, máximo 0.5 mg, y únicamente si no presentaban contraindicaciones). Tras los 3 minutos establecidos, se administraron 2 - 2.5 mg/kg de propofol en infusión lenta hasta conseguir un nivel de hipnosis adecuado (nivel de entropía menor de 60). Una vez comprobado que se podía ventilar al paciente correctamente, se administró relajante muscular para lograr bloqueo neuromuscular, con bromuro de rocuronio 0.6 mg/kg, y tras esperar aproximadamente 2 minutos (datos registrados en la hoja de recogida de datos del paciente) se realizó la laringoscopia e intubación orotraqueal pertinente. El calibre del tubo endotraqueal (Covidien Mallinckrodt®) se eligió principalmente acorde al sexo, talla y peso del paciente, oscilando entre 6.5 y 7.5 mm en todos los casos. Posteriormente se ajustaron los parámetros ventilatorios garantizando un volumen corriente de 7 - 10 ml/kg, y ajustando la frecuencia respiratoria para mantener la normocapnia (entre 35 y 45 mmHg de $EtCO_2$) durante toda la cirugía. Los valores de FiO_2 y Flujo de gas fresco (FGF) fueron escogidos por el anestesiólogo responsable.

En cuanto al mantenimiento anestésico, también se realizó de acuerdo a la práctica clínica habitual del anestesiólogo responsable. El nivel de hipnosis adecuado para la cirugía (entropía en torno a 40 y 60) se realizó tanto con anestesia total intravenosa (TIVA) o TCI (Target-controlled infusion) con propofol, como con anestesia inhalatoria (sevoflurano), según la decisión del anestesiólogo responsable.

Al grupo 1 se le administró una infusión continua de remifentanilo a 0.01 - 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, mientras que al grupo 2 una perfusión intravenosa de ketamina a 2 - 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ como base analgésica de mantenimiento durante la cirugía, siempre adecuada a las condiciones clínicas del paciente y las exigencias de la cirugía. Por otro

lado, se administraron bolos de bromuro de rocuronio de 0,1-0.15 mg/kg cada 30 – 45 minutos aproximadamente, para mantener una adecuada relajación neuromuscular durante la cirugía.

En la fase final del acto quirúrgico, mínimo 30 minutos antes del despertar, el anestesiólogo realizó protección gástrica con ranitidina 50 mg, y profilaxis de NVPO con ondansetrón 0.1 mg/kg, y opcionalmente, un bolo de dexametasona 4 mg. Además, insistiendo en su práctica clínica habitual, como analgesia, añadió a 1 g de Paracetamol, AINEs (dexketoprofeno 50 mg o metamizol 2 g). Dada la vida media corta del remifentanilo como base analgésica, el T1 añadiría al final de la intervención, por el anestesiólogo responsable, un bolo de morfina a 0.05 mg/kg diluyéndola en una jeringa de suero salino fisiológico (SSF) hasta completar 10 ml, mientras que el T2 añadiría 10 ml de SSF con objeto de mantener cegado al observador, clasificando por tanto así a los pacientes en 2 grupos:

1. Grupo Opioides (T1): Bolo inicial de fentanilo a 1 - 2 µg/kg durante la inducción y perfusión durante el mantenimiento de remifentanilo a 0.01 - 0.3 µg/kg/min de peso ideal, calculado en base al Índice de Broca (Peso Ideal = Altura en cm - 100 en hombre o 105 en mujeres) (133), más un bolo de morfina IV a 0.05 mg/kg diluida hasta completar 10 ml de SSF.

2. Grupo Ketamina (T2): Bolo inicial de ketamina a 0.25 mg/kg durante la inducción y perfusión durante el mantenimiento de ketamina a 2 - 10 µg/kg/min de peso ideal, calculado en base al Índice de Broca, más un bolo de 10 ml de SSF.

A punto de concluir el acto quirúrgico, se colocó al paciente en posición de recuperación y se detuvo la infusión de propofol, o bien el vaporizador, en caso de usar sevoflurano, además de la infusión de remifentanilo o ketamina aumentando posteriormente el FGF para aumentar FiO₂ de cara a la extubación. Posteriormente se revertió la relajación neuromuscular con sugammadex 2 mg/kg (4 mg/kg si el bloqueo es profundo) y se aspiraron las secreciones de la orofaringe suavemente con una sonda de aspiración, si el anestesiólogo lo creyó oportuno según su práctica habitual.

Para lograr el despertar, se esperó a que el paciente lo hiciera de forma espontánea con la salvedad del estímulo verbal, ya que sí se lanzaron órdenes al paciente (“abra los ojos”, “saque la lengua”). Cuando se consiguieron los criterios

clínicos de extubación (movimientos intencionales, ventilación espontánea, apertura de ojos, respuesta a órdenes...), se retiró el tubo endotraqueal suavemente para proporcionar oxigenoterapia con mascarilla facial finalmente.

Una vez extubado, se recogió la variable principal del estudio: la presencia de dolor en el postoperatorio inmediato, así como la intensidad del mismo, por un observador ciego, personal de enfermería que desconocía a que grupo había sido asignado el paciente. También se registraron otras variables como la aparición de complicaciones respiratorias: alteraciones del nivel de conciencia y calidad subjetiva de extubación y despertar (Excelente, Buena, Regular y Mala), tras las cuales, el paciente fue trasladado a Reanimación. Al margen del observador ciego, el anestesiólogo responsable también registró estas variables y posibles complicaciones en caso de presentarlas.

Otras variables secundarias que se midieron en el estudio fueron: tiempo de anestesia (desde intubación hasta extubación), tiempo de cirugía (desde incisión hasta cierre quirúrgico) y tiempo del grupo ketamina y morfina (desde la conclusión de la analgesia intraoperatoria).

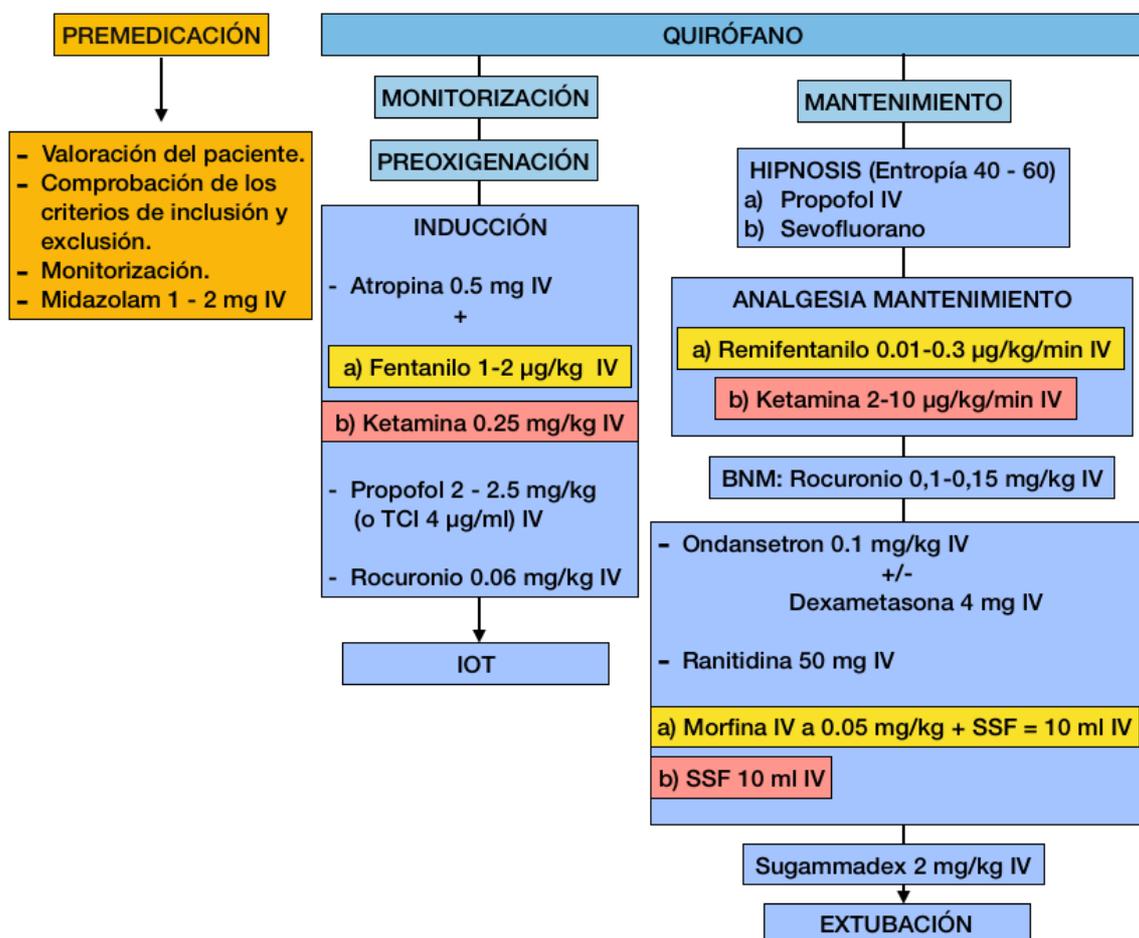
En Reanimación, el personal de la unidad estaba informado de que el paciente estaba incluido en el estudio, pero únicamente el anestesiólogo responsable conocía a qué grupo pertenecía. El personal de enfermería encargado del paciente (ayudante ciego que desconocía si se había utilizado ketamina o opioides) recogió nuevamente la variable principal, la presencia de dolor, realizándole la NRS tanto a su llegada a la unidad (en torno a los 10 minutos tras la extubación), como a los 60 minutos y a los 90 minutos. La necesidad de administrar analgesia de rescate se valoró nuevamente en función de la puntuación obtenida tras la aplicación de la NRS, pudiendo optar en caso de dolor leve por un AINE (en función de la analgesia intraoperatoria) mientras que en el caso de obtener un valor en la NRS alto, que reflejara dolor moderado-severo, por un bolo de morfina intravenosa (de hasta 0.1 mg/kg IV).

A su vez, en la Unidad de Reanimación se continuaron monitorizando las constantes vitales (PANI, ECG, SatO₂), así como alteraciones en el nivel de conciencia o la aparición de complicaciones respiratorias que precisaran oxigenoterapia externa. Otra variable analizada durante su estancia en la unidad fue la presencia de efectos secundarios atribuibles tanto a la ketamina, como el aumento considerable de la FC o TA (> 30 %), o la aparición de delirios o alucinaciones. Los efectos secundarios atribuibles a los opioides intravenosos como la desaturación (< 90 %), también quedaron

reflejados en la hoja de registro del paciente. En todo momento el anestesiólogo responsable de la unidad conoció si habían sido administrado opioides o ketamina.

Por último, la mañana siguiente a la intervención, aproximadamente 24 horas después, el investigador principal del estudio evaluó a todos los pacientes midiendo nuevamente el nivel de analgesia, mediante la escala NRS, y la necesidad de rescates analgésicos por dolor que habían necesitado tras el alta de la Unidad de Reanimación. Una vez registradas dichas variables, concluyó la recogida de datos de cada paciente, pese a continuar el seguimiento de los mismos hasta su alta a domicilio, para detectar así posibles complicaciones ocurridas.

Figura 9: Esquema de técnica anestésica y selección de grupos.



mg: miligramos. IV: intravenoso. µg: microgramos. kg: kilogramos. TCI: Target-controlled infusión. ml: mililitros. IOT: Intubación orotraqueal. SSF: suero salino fisiológico.

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se trata de un estudio descriptivo, donde las variables numéricas (como edad, peso, altura, IMC, tiempos quirúrgicos, anestésicos o de extubación, puntuación NRS o variables hemodinámicas) se resumieron como media, desviación típica, mínimo y máximo, y las variables cualitativas (presencia de dolor, ASA, hábito fumador, tipo de intervención quirúrgica, linfadenectomía, BSGC, estadio, radioterapia, quimioterapia, tipo de hipnótico, administración de benzodiazepinas, sulfato de magnesio, corticoides, necesidad y tipo de analgesia, complicaciones en la extubación, NVPO, desaturación, calidad de extubación y despertar, desaturación y alteraciones en el nivel de conciencia o ansiedad) con frecuencias y porcentajes.

Para la aplicación del contraste de hipótesis en variables continuas, se valoró inicialmente la normalidad de la muestra mediante el test de Kolmogorov-Smirnoff y las condiciones de homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene. En función de estos resultados, se aplicó la comparación de medias de T-Student para dos factores o ANOVA para cuando habían más de 2 factores, con aplicación del test de Tukey para detectar diferencias entre subgrupos, cuando la distribución de la variable fuera normal.

Para la comparación de variables cualitativas se aplicó el test de la Chi-Cuadrado y prueba exacta de Fisher en caso de que fuera necesario. La magnitud de asociación entre variables cualitativas se realizó mediante el cálculo de los residuos tipificados corregidos.

Para estudiar la relación entre variables continuas usamos el coeficiente de Pearson para ver la asociación lineal y el coeficiente de correlación tau de Kendall para el resto de las posibles disrupciones.

Utilizamos el modelo de ANOVA de medidas repetidas para ver el efecto intersujeto del anestésico en variables medidas en más de dos momentos diferentes.

Se presentó la odds ratio (OR) con su correspondiente intervalo de confianza (IC) al 95 % para el uso de opioides/ketamina, siendo la variable dependiente la presencia de DAP.

Aparte de la variable principal estudiada (grupo opioides o ketamina), existen otras covariables que podrían tener influencia en el DAP (apartado 4.4.1), y por ello fueron consideradas como potenciales confusores en el modelo de regresión logística binaria.

Para calcular el número de variables independientes que se podían incluir en el modelo multivariante se utilizaron los criterios de Peduzzi (134). Se eligieron estas covariables bajo una perspectiva explicativa y se empleó como criterio la asociación con $p < 0.20$ tanto con la presencia de dolor tras la intervención, como con el uso de opioides/ketamina, por lo que las candidatas a la inclusión fueron:

1. Aquellas que cumplieran las tres condiciones siguientes:

- a) Asociación con la exposición (opioides/ketamina) y $p < 0.20$ en el análisis univariado.
- b) Asociación con el efecto (presencia de dolor) y $p < 0.20$ en el análisis univariado.
- c) No ser una variable intermedia entre ambas.

2. Aquellas que supusieran una variación del OR > 20 % asociada al grupo opioides/ketamina con respecto a la presencia de dolor tras la extubación.

Se estudió la calibración del modelo mediante el test de Hosmer-Lemeshow. El método de manejo de las covariables fue introducir.

Todos los resultados se consideraron significativos para un nivel α o $p < 0.05$. Los análisis se llevaron a cabo con el programa IBM SPSS Statistics v20 (SPSS Inc., Chicago, IL).

3.4.1 Cálculo del tamaño muestral

Para calcular la probabilidad de presentar DAP en pacientes oncológicos sometidos a cirugía de mama, se realizó una búsqueda bibliográfica de estudios que registraron dicha información en esta población específica.

Se revisaron estudios como el de Katz *et al.* donde demostró que el 54 % de los pacientes sometidos a cirugía de cáncer de mama experimentaron un dolor clínicamente significativo (mayor o igual a 5), o el de Janssen *et al.* en 2008, donde registraron una incidencia de dolor severo tras cirugía de mama del 61 % en cirugía menor y que ascendía al 67% cuando se trataba una cirugía mayor de mama, no exclusivamente en cirugía oncológica.

Como la bibliografía existente refería únicamente dolor de intensidad severa no se podía extrapolar totalmente a nuestro estudio para el cálculo del tamaño muestral, por lo que se optó por realizar un estudio piloto, y en base a nuestros propios resultados se calculó el tamaño muestral.

Para un nivel de confianza del 95 % y una potencia beta del 80 %, sabiendo que la proporción de DAP del grupo opioides es del 68 % esperado y esperando que en el grupo ketamina sea del 30 %, serían necesarios unos 20 pacientes por grupo. Asumiendo un 15 % de pérdidas, necesitaríamos 25 pacientes por grupo, lo que sumarían un total de 50 pacientes.

En el presente estudio, se decidió aumentar el tamaño muestral reclutando a 90 pacientes, con la intención de obtener finalmente una muestra superior a 25 pacientes por grupo. De esos 90 pacientes, teniendo en cuenta las pérdidas, se realizó finalmente el estudio con 41 pacientes en el grupo opioides y 30 pacientes en el grupo ketamina. Por lo tanto, se podría concluir con que el tamaño muestral reclutado supera al esperado para este tipo de estudio en concreto.

3.5 IMPLICACIONES ÉTICAS

Este estudio se realizó siguiendo los principios éticos sobre investigación médica, material humano o información identificable de la Declaración de Helsinki, y los datos recogidos fueron tratados conforme a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Por otro lado, dicho estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica(CEIC) del HGUSL de Cartagena (anexo 3).

Resaltar una vez más que la decisión de usar opioides o ketamina quedó en todo momento a decisión del anestesiólogo responsable del paciente a estudio en cuestión, y nunca estuvo influenciado por factores externos como dicho estudio.

4. RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMÉTRICAS

Se reclutaron para nuestro estudio 90 pacientes con el objetivo de asignar aproximadamente, según la práctica clínica habitual de cada anestesiólogo del HGUSL, 45 pacientes a cada grupo. Ningún paciente se negó a firmar el consentimiento informado específico del estudio (anexo 1). De los 90 pacientes reclutados, 9 pacientes fueron descartados del estudio por no cumplir con los criterios de inclusión en el momento de la valoración anestésica en la Unidad de Premedicación (tratamiento basal con opioides concretamente). Para evitar sesgos, se perdieron 2 casos válidos del grupo de la ketamina por HTA severa en el intraoperatorio, refractaria a tratamiento, y 8 casos válidos (entre ambos grupos) porque no se registró adecuadamente unas de las variables principales del estudio. Finalmente, se recogieron 41 casos válidos en el grupo opioides y 30 en el grupo ketamina (Figura 9).

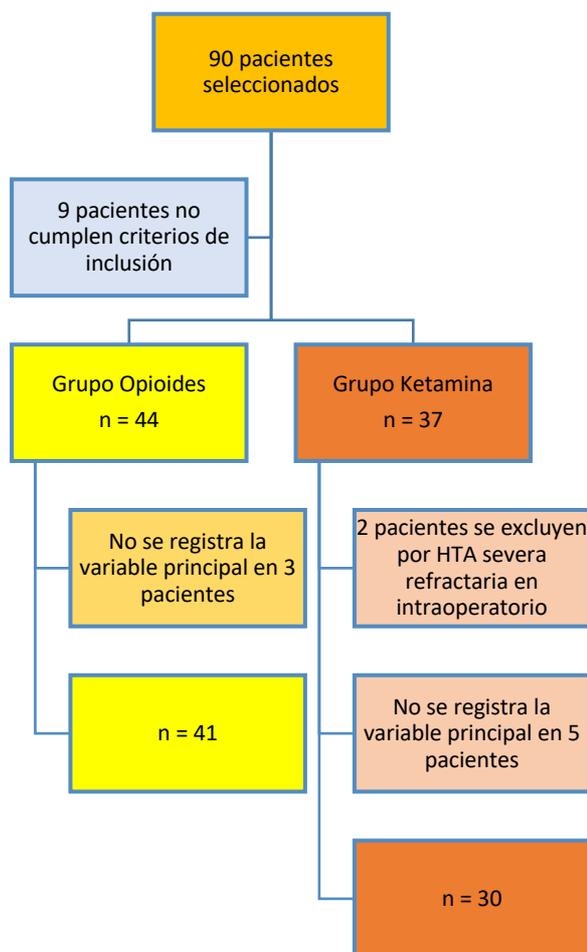


Figura 10: Árbol de selección de pacientes.

La muestra de nuestro estudio estuvo formada por 71 mujeres, siendo la edad media en el grupo de los opioides de 60.59 años mientras que en el grupo de la ketamina de 53.93 años. No existieron diferencias significativas en las variables demográficas entre ambos grupos. Tampoco existieron diferencias significativas en las variables antropométricas, siendo el peso (peso ideal), la altura y el IMC similares entre ambos grupos (Tabla 21).

Pese a que en el grupo opioides se encontró un mayor número de pacientes ASA II y ASA III, estas diferencias no alcanzaron la significación estadística. En cuanto al consumo de tabaco, tampoco existieron diferencias entre ambos grupos (tabla 21).

Por ende, se consideraron a los dos grupos homogéneos con respecto a las variables demográficas y antropométricas.

Tabla 21: Características basales de la muestra: variables demográficas y antropométricas de los pacientes.

	Grupo Opioides n = 41	Grupo Ketamina n = 30	P valor
Edad (años)	60.59 ± 17.00	53.93 ± 17.62	0.113
Peso (kg)	69.95 ± 16.77	71.83 ± 17.40	0.648
Altura (m)	1.60 ± 0.08	1.59 ± 0.07	0.780
IMC (kg/m ²)	27.40 ± 5.98	27.89 ± 5.82	0.734
ASA I	3 (7.3 %)	5 (16.7 %)	0.249
ASA II	22 (53.7 %)	18 (60 %)	
ASA III	16 (39 %)	7 (23.3 %)	
Fumador	14 (34.1 %)	13 (43.3 %)	0.431

Datos expresados como n (%) y media ± desviación estándar. ASA: riesgo anestésico según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología. IMC: índice de masa corporal. kg: kilogramos. m: metros. Fumador: más de un cigarrillo al día.

4.2 RESULTADOS DE LOS PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

Los pacientes de nuestro estudio fueron sometidos a intervenciones quirúrgicas de mama por parte de las especialidades de Cirugía general o Ginecología. En la tabla 22 se detallan los tipos de procedimientos quirúrgicos realizados, sin encontrar diferencias significativas entre ambos ($p = 0.599$), es decir, la realización de un tipo u otro de cirugía fue independiente de recibir opioides o ketamina.

Tabla 22: Intervenciones quirúrgicas realizadas en nuestros pacientes del estudio, clasificadas según grupo.

Procedimiento quirúrgico	Grupo Opioides n = 41	Grupo Ketamina n = 30	P valor
Mastectomía	12 (29.3 %)	8 (26.7 %)	0.599
Mastectomía radical modificada	6 (14.6 %)	4 (13.3 %)	
Cuadrantectomía	12 (29.3%)	14 (46.7 %)	
Tumorectomía	9 (22 %)	4 (13.3 %)	
Tumorectomía más reducción	1 (2.4 %)	0 (0 %)	
Mastectomía bilateral	1 (2.4 %)	0 (0 %)	

Datos expresados como n y % de pacientes dentro del grupo.

Por otro lado, tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a la duración de los procedimientos quirúrgicos (tabla 23), y el tiempo de anestesia también fue similar en ambos grupos, sin mostrar diferencias significativas (tabla 23).

Se podría remarcar que la ketamina no prolongó el tiempo de extubación ($p = 0.702$), siendo similar el tiempo desde el final de la analgesia hasta la extubación para ambos grupos.

Tabla 23: Tiempo quirúrgico, anestésico y desde el fin de analgesia hasta la extubación.

	Grupo Opioides n = 41	Grupo Ketamina n = 30	P valor
Tiempo cirugía (min)	98.22 ± 53.80	94.70 ± 39.71	0.763
Tiempo anestesia (min)	124.85 ± 55.37	121.80 ± 38.97	0.797
Tiempo desde fin analgesia hasta extubación (min)	27.76 ± 31.97	30.43 ± 24.42	0.702

Datos expresados como media ± desviación estándar. Tiempo Anestesia: desde bloqueo neuromuscular hasta extubación. Tiempo Cirugía: desde incisión quirúrgica hasta finalización del cierre quirúrgico. min: minutos.

También se tuvo en cuenta si se había realizado durante la cirugía BSGC o linfadenectomía que pudiera condicionar el dolor postoperatorio, sin embargo, se comprueba que no existen diferencias en la realización de ambos procedimientos condicionados grupos, al no reflejar niveles de significación (tabla 24).

Tabla 24: Realización de linfadenectomía o BSGC durante la cirugía.

Procedimiento quirúrgico	Grupo Opioides n = 41	Grupo Ketamina n = 30	P valor
Linfadenectomía	14 (34.1 %)	8 (26.7 %)	0.501
BSGC	23 (56.1 %)	18 (60 %)	0.742

Datos expresados como n y % de pacientes dentro del grupo.

Por otro lado, se analizó la situación basal del paciente en base al estadio tumoral que presentaba en el momento de la intervención, y si había recibido tratamiento coadyuvante a la cirugía que pudiera influir en el resultado de la variable principal del estudio, como quimioterapia o radioterapia previa, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 25).

Tabla 25: *Estadio tumoral. Empleo previo de tratamiento coadyuvante a la cirugía.*

	Grupo Opioides n = 41	Grupo Ketamina n = 30	P valor
Estadio tumoral IA	13 (31.7 %)	14 (46.7 %)	0.424
Estadio tumoral IB	3 (7.3 %)	0 (0 %)	
Estadio tumoral IIA	8 (19.5 %)	7 (23.3 %)	
Estadio tumoral IIB	7 (17.1 %)	2 (6.7 %)	
Estadio tumoral IIIA	5 (12.2 %)	3 (10 %)	
Estadio tumoral IIIB	2 (4.9 %)	3 (10 %)	
Estadio tumoral IIIC	1 (2.4 %)	1 (3.3 %)	
Estadio tumoral IV	2 (4.9 %)	0 (0 %)	
Radioterapia	10 (24.4 %)	6 (20 %)	0.662
Quimioterapia	19 (46.3 %)	9 (30 %)	0.164

Datos expresados como n y % de pacientes dentro del grupo.

4.3 RESULTADOS DEL PROCEDIMIENTO ANESTÉSICO

Ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a la técnica anestésica empleada, es decir, utilizar un hipnótico de mantenimiento como propofol o sevoflurano, fue independiente del grupo al que perteneciera el paciente en el estudio, ya que no se alcanzaron diferencias significativas entre ambos grupos ($p > 0.05$) (tabla 26).

Tabla 26: Hipnótico de mantenimiento.

Hipnótico de mantenimiento	Grupo Opioides n = 41	Grupo Ketamina n = 30	P valor
Sevoflurano	29 (70.7 %)	20 (63.3 %)	0.511
Propofol	12 (29.3 %)	11 (36.7 %)	

Datos expresados como n y % de pacientes dentro del grupo.

La administración de benzodiazepinas fue similar en ambos grupos. Sin embargo la administración de sulfato de magnesio únicamente se realizó a 2 personas del grupo ketamina sin que se alcanzaran diferencias significativas. No obstante, si aumentáramos el tamaño de la muestra es posible que pudiera observarse alguna mínima diferencia ($p < 0.1$) (tabla 27).

En cuanto al uso de corticoides se alcanzaron diferencias significativas entre ambos grupos ($p < 0.05$). En el grupo ketamina nos encontramos que se administraron más corticoides que en el grupo opioides, pero como se detallará más adelante en el modelo multivariante, la administración de corticoides no condicionó la presencia de DAP (tabla 27).

Tabla 27: Fármacos administrados durante la cirugía.

Fármacos administrados	Grupo Opioides n = 41	Grupo Ketamina n = 30	P valor
Benzodicepinas	35 (85.4 %)	28 (93.3 %)	0.294
Sulfato de Magnesio	0 (0 %)	2 (6.67 %)	0.094
Corticoides	28 (68.3 %)	27 (90 %)	0.031

Datos expresados como n y % de pacientes dentro del grupo.

4.4 RESULTADOS DE LAS VARIABLES ANALÍTICAS

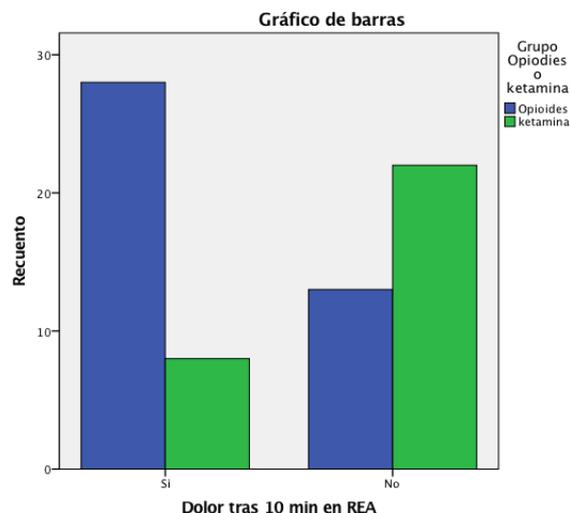
4.4.1 Resultados de las variables principales

En nuestro estudio ningún paciente presentó dolor en el momento inmediato, justo después de la extubación.

Tras 10 minutos en la Unidad de Reanimación se evaluó nuevamente la presencia de dolor encontrando al 68.3 % de los pacientes que habían recibido opioides con dolor con respecto al 26.7 % de los que habían recibido ketamina, con un valor de $p = 0.001$, por lo tanto, con significación estadística (tabla 28).

En el análisis univariante, la ketamina IV se asoció a una menor probabilidad de dolor tras 10 minutos de la extubación (OR 0.169; 95 % 0.06 - 0.47, $p = 0.001$), disminuyendo así un 83.1 % el riesgo de presentar dolor con respecto al grupo opioides (tabla 29).

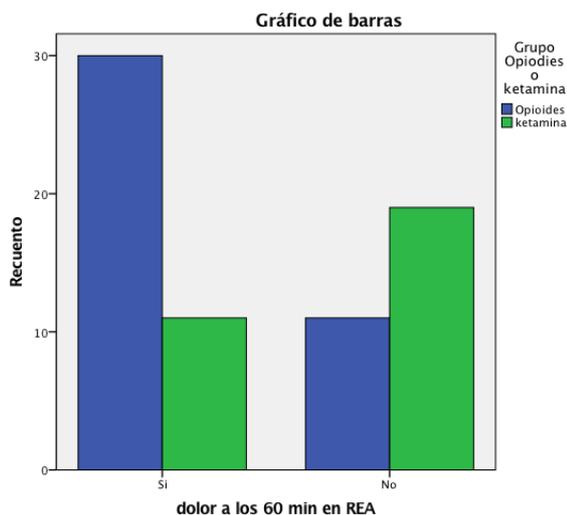
Figura 11: Dolor a los 10 minutos en la Unidad de Reanimación.



Nuevamente a los 60 minutos el 73,2 % de los paciente del grupo opioides tuvo dolor con respecto al 36,7 % del grupo tratado con ketamina, resultados significativos ($p = 0.002$) (tabla 28).

En el análisis univariante la ketamina IV se asoció a una menor probabilidad de dolor tras 60 minutos de la extubación (OR 0.212; IC 95 % 0.077 - 0.585, $p = 0.003$), disminuyendo así un 78.8 % el riesgo de presentar dolor (tabla 30).

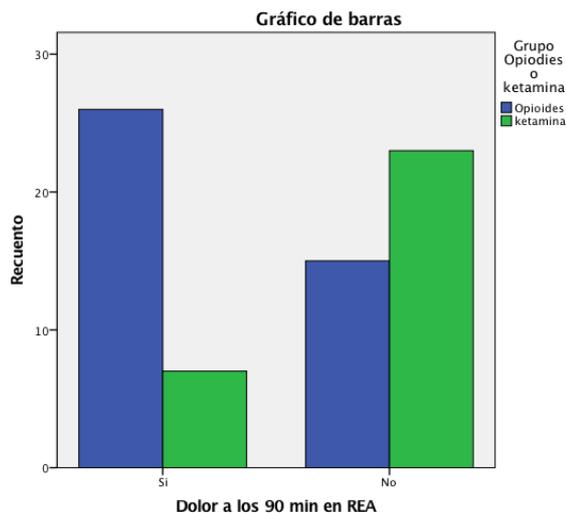
Figura 12: Dolor a los 60 minutos en la Unidad de Reanimación.



Tras 90 minutos de la extubación, el 63.4 % del grupo opioides presentó dolor, mientras que con ketamina tan solo 23.3 % de los casos, resultados significativos, con una $p = 0.001$ (tabla 28).

En el análisis univariante la ketamina IV se asoció a una menor probabilidad de dolor tras 90 minutos de la extubación (OR 0.176; 95 % 0.061 - 0.506, $p = 0.001$), disminuyendo así un 82.4 % el riesgo de presentar dolor con respecto al grupo opioides (tabla 31).

Figura 13: Dolor a los 90 minutos en la Unidad de Reanimación.



En último lugar, al día siguiente en planta de hospitalización el 56.1 % de los pacientes que habían sido tratados con opioides presentaron dolor con respecto al 3.3 % de los tratados con ketamina, con significación estadística ($p < 0.001$) (tabla 28).

En el análisis univariante la ketamina IV se asoció a una menor probabilidad de dolor tras 24 h de hospitalización (OR 0.027; IC 95 % 0.003 - 0.217, $p = 0.001$), disminuyendo así un 97.3 % el riesgo de presentar dolor (tabla 32).

Figura 14: Dolor a las 24 horas en planta de hospitalización.

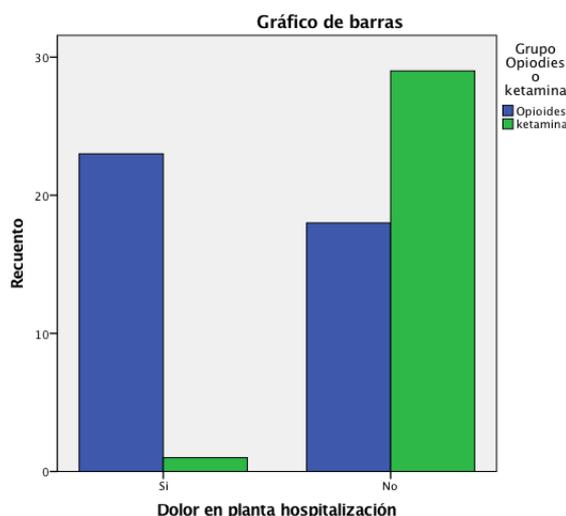


Tabla 28: Dolor en los diferentes espacios de tiempo.

	Grupo Opioides n=41	Grupo Ketamina n=30	P Valor
Dolor tras extubación	0 (0 %)	0 (0 %)	-
Dolor tras 10 min	28 (68.3 %)	8 (26.7 %)	0.001
Dolor tras 60 min	30 (73.2 %)	11 (36.7 %)	0.002
Dolor tras 90 min	26 (63.4 %)	7 (23.3 %)	0.001
Dolor planta hospitalización	23 (56.1 %)	1 (3.3 %)	< 0.001

Datos expresados como n y % de pacientes dentro del grupo. min: minutos

En este trabajo se recogieron otras variables que podían tener influencia en el DAP en cirugía oncológica de mama, independientemente del grupo al que pertenecieran. Para poder confeccionar el modelo multivariante, se calculó la relación de dichas potenciales covariables con el dolor en diferentes tiempos (tablas 29 – 32).

Para calcular el número de covariables que se pueden utilizar para diseñar el modelo multivariante se utilizaron los criterios de Peduzzi (apartado 3.4.) En nuestro estudio con 71 pacientes, se incluyeron en nuestro modelo 6 covariables, incluida la variable principal del estudio: la administración de opioides o ketamina. Las otras 5 variables se seleccionaron en base a dichos criterios.

La edad, el IMC, la realización de linfadenectomía, el tipo de hipnótico administrado durante el mantenimiento anestésico o la administración de corticoides fueron las únicas variables que cumplieron los 3 criterios puros para ser consideradas covariables: se asociaban con una $p < 0.2$ a la administración de ketamina/opioides y/o al DAP, en algunos de los tiempos medidos, y no son variables intermedias entre los dos. Y por tanto, son las 6 covariables que conformaron el modelo multivariante (tablas 29 - 32).

Tabla 29: Regresión logística binaria no ajustada para la predicción de dolor tras 10 minutos de extubación.

	Odds Ratio [IC 95 %]	P Valor
Grupo (opioides/ketamina)	0.169 [0.06 - 0.479]	0.001
Edad	0.999 [0.973 - 1.027]	0.968
IMC	0.904 [0.825 - 0.990]	0.03
Linfadenectomía	0.737 [0.269 - 2.023]	0.554
Hipnótico (propofol/sevoflurano)	0.708 [0.260 - 1.924]	0.498
Corticoides	0.538 [0.172 - 1.686]	0.287

p < 0.05. min: minutos. IMC: Índice de Masa Corporal.

Tabla 30: Regresión logística binaria no ajustada para la predicción de dolor tras 60 minutos de extubación.

	Odds Ratio [IC 95 %]	P Valor
Grupo (opioides/ketamina)	0.212 [0.077 - 0.585]	0.003
Edad	1.003 [0.976 - 1.030]	0.844
IMC	0.992 [0.916 - 1.076]	0.852
Linfadenectomía	0.484 [0.174 - 1.343]	0.163
Hipnótico (propofol/ketamina)	0.630 [0.225 - 1.764]	0.379
Corticoides	0.239 [0.061 - 0.934]	0.04

p < 0.05. min: minutos. IMC: Índice de Masa Corporal.

Tabla 31: Regresión logística binaria no ajustada para la predicción de dolor tras 90 minutos de extubación.

	Odds Ratio [IC 95 %]	P Valor
Grupo (opioides/ketamina)	0.176 [0.061 - 0.506]	0.001
Edad	0.998 [0.971 - 1.025]	0.874
IMC	0.987 [0.911 - 1.070]	0.751
Linfadenectomía	0.721 [0.261 - 1.996]	0.529
Hipnótico (propofol/sevoflurano)	0.421 [0.152 - 1.165]	0.096
Corticoides	0.602 [0.196 - 1.850]	0.376

p < 0.05. min: minutos. IMC: Índice de Masa Corporal.

Tabla 32: Regresión logística binaria no ajustada para la predicción de dolor tras 24 horas de extubación.

	Odds Ratio [IC 95 %]	P Valor
Grupo (opioides/ketamina)	0.027 [0.003 - 0.217]	0.001
Edad	0.979 [0.951 - 1.009]	0.167
IMC	0.941 [0.857 - 1.033]	0.199
Linfadenectomía	0.878 [0.300 - 2.568]	0.813
Hipnótico (propofol/sevoflurano)	0.405 [0.144 - 1.143]	0.088
Corticoides	0.292 [0.092 - 0.923]	0.036

p < 0.05. min: minutos. IMC: Índice de Masa Corporal.

Según el modelo multivariante, la administración de ketamina IV se asoció a una menor probabilidad de dolor tras 10 minutos de extubación (OR 0.144 IC 95 % 0.043 – 0.477, p = 0.002), a los 60 minutos de extubación (OR 0.197 ; IC 95 % 0.062 – 0.623, p = 0.006), a los 90 minutos (OR 0.126 ; IC 95 % 0.037 – 0.431, p = 0.001) y a las 24 h de hospitalización (OR 0.008 ; IC 95 % 0.001 – 0.098, p < 0.001) (tablas 33 – 36).

Además, la administración de ketamina se trata de la primera variable del modelo con mayor influencia sobre el DAP, medido en todos los tiempos, con un Score Chi² 12.009 a los 10 minutos (p = 0.001), 9.461 a los 60 minutos (p = 0.002), 11.188 a los 90

minutos ($p = 0.001$) y 21.554 a las 24 horas de hospitalización ($p < 0.001$) (tablas 33 – 36).

Por otro lado, según el modelo multivariante, se asoció a presentar mayor DAP poseer menor IMC a los 10 minutos, y la menor edad a las 24 horas de hospitalización. En el resto de variables no se hallaron diferencias significativas, incluidos los corticoides (tablas 33 – 36).

Tabla 33: Regresión logística binaria ajustada para la predicción de dolor tras 10 minutos de extubación.

	Odds Ratio [IC 95 %]	P Valor	Score Chi ²
Grupo (opioides/ketamina)	0.144 [0.043 - 0.477]	0.002	12.009
Edad	0.996 [0.963 - 1.029]	0.796	0.002
IMC	0.889 [0.800 - 0.988]	0.029	5.161
Linfadenectomía	0.817 [0.238 - 2.808]	0.749	0.351
Hipnótico (propofol/sevofluorano)	0.550 [0.154 - 1.959]	0.356	0.461
Corticoides	0.662 [0.171 - 2.564]	0.551	1.115

$p < 0.05$. min: minutos. IMC: Índice de Masa Corporal.

Tabla 34: Regresión logística binaria ajustada para la predicción de dolor tras 60 minutos de extubación.

	Odds Ratio [IC 95 %]	P Valor	Score Chi ²
Grupo (opioides/ketamina)	0.197 [0.062 - 0.623]	0.006	9.461
Edad	0.997 [0.965 - 1.030]	0.840	0.039
IMC	0.997 [0.906 - 1.098]	0.958	0.035
Linfadenectomía	0.403 [0.120 - 1.352]	0.141	1.974
Hipnótico (propofol/sevofluorano)	0.597 [0.175 - 2.038]	0.410	0.778
Corticoides	0.319 [0.073 - 1.390]	0.128	4.676

$p < 0.05$. min: minutos. IMC: Índice de Masa Corporal.

Tabla 35: Regresión logística binaria ajustada para la predicción de dolor tras 90 minutos de extubación.

	Odds Ratio [IC 95 %]	P Valor	Score Chi ²
Grupo (opioides/ketamina)	0.126 [0.037 - 0.431]	0.001	11.188
Edad	0.991 [0.958 - 1.024]	0.584	0.025
IMC	0.995 [0.906 - 1.093]	0.924	0.101
Linfadenectomía	0.835 [0.250 - 2.785]	0.770	0.398
Hipnótico (propofol/sevofluorano)	0.303 [0.087 - 1.058]	0.061	2.832
Corticoides	1.052 [0.275 - 4.030]	0.941	0.793

p < 0.05. min: minutos. IMC: Índice de Masa Corporal.

Tabla 36: Regresión logística binaria ajustada para la predicción de dolor tras 24h de extubación.

	Odds Ratio [IC 95 %]	P Valor	Score Chi ²
Grupo (opioides/ketamina)	0.008 [0.001 - 0.098]	0.000	21.554
Edad	0.940 [0.893 - 0.989]	0.017	1.954
IMC	0.889 [0.758 - 1.044]	0.152	1.702
Linfadenectomía	2.095 [0.384 - 11.419]	0.393	0.056
Hipnótico (propofol/sevofluorano)	0.146 [0.018 - 1.173]	0.070	2.990
Corticoides	0.286 [0.050 - 1.635]	0.159	4.651

p < 0.05. min: minutos. IMC: Índice de Masa Corporal.

Con respecto a la cuantificación del DAP mediante la NRS (que refleja valores que van del 0 al 10), la puntuación obtenida a los 10 minutos tras la extubación fue significativamente inferior (p = 0.006) en el grupo de pacientes a los que se le administró ketamina, con un valor promedio de 1.07, respecto al grupo opioides que presentó 2.61 de nivel promedio. Es decir, la administración de ketamina se asoció a DAP de intensidad menor a los 10 minutos de la extubación (tabla 37).

A los 60 minutos, la puntuación de la NRS fue de 3.29 para los opioides, mientras que para el grupo ketamina fue de 1.37, alcanzando también el nivel de significación ($p = 0.003$) (tabla 37).

A los 90 minutos, la puntuación de la NRS para los opioides que presentaron dolor fue de 1.46, mientras que para los del grupo ketamina fue 0.73, con un resultado de $p = 0.498$, por lo tanto, en el límite de la significación (tabla 37), pero con la misma tendencia con respecto a los tiempos precedentes.

En último lugar, la puntuación NRS a las 24 horas de hospitalización fue de 1.88 para el grupo opioides, mientras que con el grupo ketamina obtuvo 0.13, con un valor de $p < 0.001$, resultados por lo tanto estadísticamente significativos (tabla 37).

Se puede concluir por tanto, que la intensidad del dolor cuantificada mediante la aplicación de la NRS fue inferior, en todos los espacios de tiempo medidos, en los pacientes a los que se le había administrado ketamina IV con respecto a los que habían recibido opioides.

Tabla 37: Cuantificación del dolor mediante Escala Numérica del Dolor (NRS).

	Grupo Opioides n =41	Grupo Ketamina n = 30	P Valor
NRS tras 10 min	2.61 ± 2.34	1.07 ± 2.20	0.006
NRS tras 60 min	3.29 ± 2.86	1.37 ± 2.22	0.003
NRS tras 90 min	1.46 ± 1.43	0.73 ± 1.64	0.049
NRS planta hospitalización	1.88 ± 2.25	0.13 ± 0.39	< 0.001

Datos expresados como media ± desviación estándar.

En cuanto a la analgesia de rescate en la Unidad de Reanimación, en ambos grupos fue necesaria: 46.3 % de los pacientes del grupo opioides y 36.7 % del grupo ketamina, sin alcanzar diferencias significativas entre el empleo de ambas técnicas. Se empleó con mayor frecuencia rescate con morfina, sin alcanzar diferencias significativas entre grupos ($p = 0.635$), por lo que tampoco estaba condicionada a la técnica anestésica empleada (tabla 38).

Sin embargo, en planta de hospitalización el grupo opioides sí requirió más analgesia de rescate, principalmente con AINEs ($p = 0.037$) (29.3 % frente al 3.3 % de los pacientes tratados con ketamina), alcanzando diferencias significativas ($p = 0.005$) (tabla 38).

Por todo lo anterior, se podría concluir que en nuestro estudio el grupo opioides experimentó más dolor a las 24 h de la cirugía.

Tabla 38: Requerimientos analgésicos postoperatorios.

	Grupo Opioides n = 41	Grupo Ketamina n = 30	P Valor
Analgesia rescate en REA	19 (46.3 %)	11 (36.7 %)	0.635
Tipo de rescate REA:			
- AINE	5 (12.2 %)	2 (6.7 %)	0.635
- Morfina	14 (34.1 %)	9 (30 %)	
Analgesia de rescate en planta	12 (29.3 %)	1 (3.3 %)	0.005
Tipo de rescate planta:			
- AINE	14 (34.1 %)	3 (10 %)	0.037
- Morfina	1 (2.4 %)	0 (0 %)	

Datos expresados como n y % de pacientes dentro del grupo.

4.4.2 Resultados de las variables secundarias

En este estudio se analizaron también otras variables como las complicaciones encontradas por los anestesiólogos responsables, en ambos grupos, durante la extubación, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0.239$) (tabla 39).

Lo mismo se obtuvo al analizar los episodios de NVPO ($p = 0.247$), o los episodios de desaturación durante la extubación ($p = 0.822$).

Tabla 39: *Complicaciones tras la extubación inmediata.*

	Grupo Opioides n = 41	Grupo Ketamina n = 30	P Valor
Complicaciones en la extubación	2 (4.9 %)	1 (3.3 %)	0.239
NVPO tras extubación	0 (0 %)	1 (3.3 %)	0.247
Desaturación tras extubación	1 (2.4 %)	1 (3.2 %)	0.822

Datos expresados como n y % de pacientes dentro del grupo.

Respecto a la calidad de la extubación y despertar objetivada por el anestesiólogo responsable, no se encontraron diferencias significativas en ambos grupos ($p = 0.221$), por lo que ambas técnicas anestésicas proporcionan resultados similares y la mayoría experimentaron buen despertar (tabla 40).

Tabla 40: *Calidad de la extubación.*

Calidad extubación y despertar	Grupo Opioides n = 41	Grupo Ketamina n = 30	P Valor
Excelente	7 (17,1 %)	8 (26.7 %)	0.221
Buena	32 (78 %)	18 (60 %)	
Regular	2 (4.9 %)	4 (13.3 %)	

Datos expresados como n y % de pacientes dentro del grupo.

Con respecto a otras variables que se midieron durante su estancia en la Unidad de Reanimación como la desaturación, NVPO, alteraciones del nivel de conciencia o ansiedad, ninguna alcanzó diferencias significativas (tabla 41).

Tabla 41: Complicaciones registradas en la Unidad de Reanimación.

	Grupo Opioides n = 41	Grupo Ketamina n = 30	P Valor
Desaturación en REA	1 (2.4 %)	1 (3.3 %)	0.822
NVPO en REA	3 (7.3 %)	3 (10 %)	0.688
Alteraciones del nivel de conciencia en REA	3 (7.3 %)	1 (3.3 %)	0.472
Ansiedad	3 (7.3 %)	0 (0 %)	0.130

Datos expresados como n y % de pacientes dentro del grupo.

Por otro lado, también se analizaron las variables hemodinámicas, comparándolas entre ambos grupos (PAS, PAD, FC y SatO₂) en los siguientes tiempos:

- En la consulta de preanestesia.
- En la Unidad de Premedicación, justo antes de entrar a quirófano.
- Durante la cirugía.
- En la Unidad de Reanimación.

No existieron diferencias significativas en ninguna de las variables en la consulta de preanestesia, pero es cierto que la PAD presentó una tendencia a presentar valores medios inferiores en el grupo al que se le administró posteriormente ketamina ($p < 0.1$) (tabla 42), sin pronóstico dañino para el paciente.

Tabla 42: Variables hemodinámicas en la Consulta de Preanestesia.

Variables hemodinámicas preanestesia	Grupo Opioides n = 41	Grupo Ketamina n = 30	P Valor
PAS (mmHg)	135.54 ± 18.32	132.53 ± 23.29	0.545
PAD (mmHg)	73.05 ± 8.56	68.97 ± 11.36	0.091
FC (lpm)	73.12 ± 11.69	73.60 ± 12.75	0.870

Datos expresados como media \pm desviación estándar. mmHg: milímetros de mercurio. lpm: latidos por minuto.

En la Unidad de Premedicación, estas variaciones fueron similares entre ambos grupos, sin encontrar diferencias significativas (tabla 43).

Tabla 43: Variables hemodinámicas en la Unidad de Premedicación.

Variables hemodinámicas Premedicación	Grupo Opioides n = 41	Grupo Ketamina n = 30	P Valor
PAS (mmHg)	146.68 \pm 30.69	141.70 \pm 30.11	0.498
PAD (mmHg)	73.05 \pm 12.24	75.30 \pm 11.91	0.442
FC (lpm)	78.56 \pm 16.61	81.13 \pm 15.22	0.507
SatO ₂ (%)	98.39 \pm 2.18	97.93 \pm 2.10	0.378

Datos expresados como media \pm desviación estándar. mmHg: milímetros de mercurio. lpm: latidos por minuto.

En cambio durante la cirugía sí que se alcanzaron diferencias significativas en la FC, es decir, el presentar una frecuencia cardíaca mayor en el grupo ketamina, o menor en el grupo opioides, puede estar ligada al efecto intrínseco de estos fármacos ($p = 0.033$) (tabla 44).

En la SatO₂ también se encontró una media ligeramente inferior en el grupo ketamina ($p = 0.051$) pero que coincide con valores previos dentro del mismo grupo (tabla 44).

Todos los valores hemodinámicos se encuentran dentro de los límites de la normalidad, en ambos grupos, obteniendo una variabilidad inferior al 30 %, por lo que no consideramos que tenga repercusión clínica perjudicial.

Tabla 44: Variables hemodinámicas durante la Cirugía.

Variables hemodinámicas cirugía	Grupo Opioides n = 41	Grupo Ketamina n = 30	P Valor
PAS (mmHg)	129.71 ± 23.25	135.87 ± 22.22	0.265
PAD (mmHg)	68.73 ± 11.31	72.90 ± 12.67	0.149
FC (lpm)	72.63 ± 12.72	81 ± 19.736	0.033
SatO ₂ (%)	98.63 ± 1.39	97.77 ± 2.29	0.051

Datos expresados como media ± desviación estándar. mmHg: milímetros de mercurio. lpm: latidos por minuto.

En la Unidad de Reanimación se volvió a presentar un nivel de significación ($p < 0.1$) para la PAD, igual que ocurrió con dicha variable en consulta de preanestesia (tabla 45).

Tabla 45: Variables hemodinámicas en la Unidad de Reanimación.

Variables hemodinámicas Reanimación	Grupo Opioides n = 41	Grupo Ketamina n = 30	P Valor
PAS (mmHg)	134.24 ± 17.38	127.97 ± 17.27	0.136
PAD (mmHg)	70.22 ± 9.98	65.77 ± 9.82	0.066
FC (lpm)	75.80 ± 10.20	77.67 ± 11.68	0.477
SatO ₂ (%)	98.41 ± 1.67	98.13 ± 1.68	0.487

Datos expresados como media ± desviación estándar. mmHg: milímetros de mercurio. lpm: latidos por minuto.

Por otra parte, para analizar las tendencias hemodinámicas se analizaron y compararon dentro de cada grupo las variaciones de las constantes vitales (PAS, PAD, FC y SatO₂), en función de si habían recibido opioides o ketamina en diferentes tiempos (tablas 46 - 48):

- Las basales en la Unidad de Premedicación y las que se recogieron durante la cirugía, tras la administración de ketamina y opioides.
- Las recogidas durante la cirugía, tras la administración de ketamina y opioides, y las presentadas en la Unidad de Reanimación.
- Las basales en la Unidad de Premedicación, previo a la administración de opioides y ketamina, y las recogidas en la Unidad de Reanimación.

Pese al nivel de significación obtenido, en ningún caso dichas variaciones de las constantes hemodinámicas fueron mayores al 30 %, por lo tanto, creemos que no tuvieron repercusión clínica relevante.

Respecto a las variaciones hemodinámicas presentadas tras la administración de opioides o ketamina en quirófano, observamos cómo la PAS, PAD y FC son significativamente inferiores ($p < 0.05$) en el grupo opioides tras la administración de dicho fármaco, característica atribuible a los mismos según literatura previa. En el grupo ketamina sin embargo, no se encontraron diferencias significativas tras la administración de la misma en quirófano que pudieran considerarse perjudiciales para el paciente en ningún momento.

Tabla 46: Variaciones hemodinámicas y de $SatO_2$ entre las constantes previas a la administración de opioides/ketamina (Premedicación) y las presentadas durante cirugía.

	Grupo Opioides n = 41	P valor
PAS (mmHg)	16.97 ± 5.70	0.005
PAD (mmHg)	4.32 ± 1.96	0.033
FC (lpm)	5.93 ± 2.52	0.024
$SatO_2$ (%)	- 0.244 ± 0.34	0.480

Datos expresados como media ± error típico media. mmHg: milímetros de mercurio. lpm: latidos por minuto.

	Grupo ketamina n = 30	P valor
PAS (mmHg)	5.83 ± 5.62	0.308
PAD (mmHg)	2.40 ± 1.70	0.167
FC (lpm)	0.13 ± 4.01	0.9
SatO ₂ (%)	0.17 ± 0.35	0.634

Datos expresados como media ± error típico media. mmHg: milímetros de mercurio. lpm: latidos por minuto.

En la Unidad de Reanimación existe una tendencia a presentar valores inferiores de PAD para el grupo ketamina mostrando valores significativos ($p = 0.006$). Recordemos que en la preanestesia casi se alcanza significación estadística con respecto a la PAD para el grupo ketamina antes de la administración de ningún fármaco. El grupo opioides no alcanzó significación en las variaciones de sus constantes hemodinámicas tras el cese de la administración del fármaco.

Tabla 47: Variaciones hemodinámicas y de SatO₂ entre las constantes durante la cirugía y las presentadas en la Unidad de Reanimación.

	Grupo Opioides n = 41	P valor
PAS (mmHg)	- 4.54 ± 3.05	0.144
PAD (mmHg)	- 1.49 ± 1.67	0.378
FC (lpm)	- 3.17 ± 2.18	0.153
SatO ₂ (%)	0.22 ± 0.27	0.424

Datos expresados como media ± error típico media. mmHg: milímetros de mercurio. lpm: latidos por minuto.

	Grupo ketamina n = 30	P valor
PAS (mmHg)	7.90 ± 5.28	0.145
PAD (mmHg)	7.13 ± 2.41	0.006
FC (lpm)	3.33 ± 3.67	0.372
SatO ₂ (%)	- 0.37 ± 0.35	0.304

Datos expresados como media ± error típico media. mmHg: milímetros de mercurio. lpm: latidos por minuto.

Por último, con respecto a la PAS en ambos grupos existe una disminución de los valores en la Unidad de Reanimación con respecto a los valores presentados en Premedicación ($p = 0.019$ para opioides y $p = 0.001$ para ketamina). Sin embargo, para la PAD este nivel de significación solo se encuentra en el grupo al que se le administró ketamina ($p = 0.001$).

Tabla 48: Variaciones hemodinámicas y de SatO₂ entre las constantes previas a la administración de opioides/ketamina (Premedicación) y las presentadas en la Unidad de Reanimación.

	Grupo Opioides n = 41	P valor
PAS (mmHg)	12.44 ± 5.11	0.019
PAD (mmHg)	2.83 ± 1.70	0.104
FC (lpm)	2.76 ± 2.34	0.245
SatO ₂ (%)	- 0.02 ± 0.34	0.891

Datos expresados como media ± error típico media. mmHg: milímetros de mercurio. lpm: latidos por minuto.

	Grupo Ketamina n = 30	P valor
PAS (mmHg)	13.73 ± 5.49	0.018
PAD (mmHg)	9.53 ± 2.46	0.001
FC (lpm)	3.47 ± 2.88	0.238
SatO ₂ (%)	- 0.20 ± 0.12	0.110

Datos expresados como media ± error típico media. mmHg: milímetros de mercurio. lpm: latidos por minuto.

Para finalizar, observamos de una manera gráfica la tendencia que presentan las variables hemodinámicas en nuestros pacientes, de forma global y separadas por grupos, medidas en diferentes tiempos, tal y como reflejan las siguientes figuras (figura 14 - 21):

Figura 15: Distribución de la PAS de todos los pacientes del estudio.

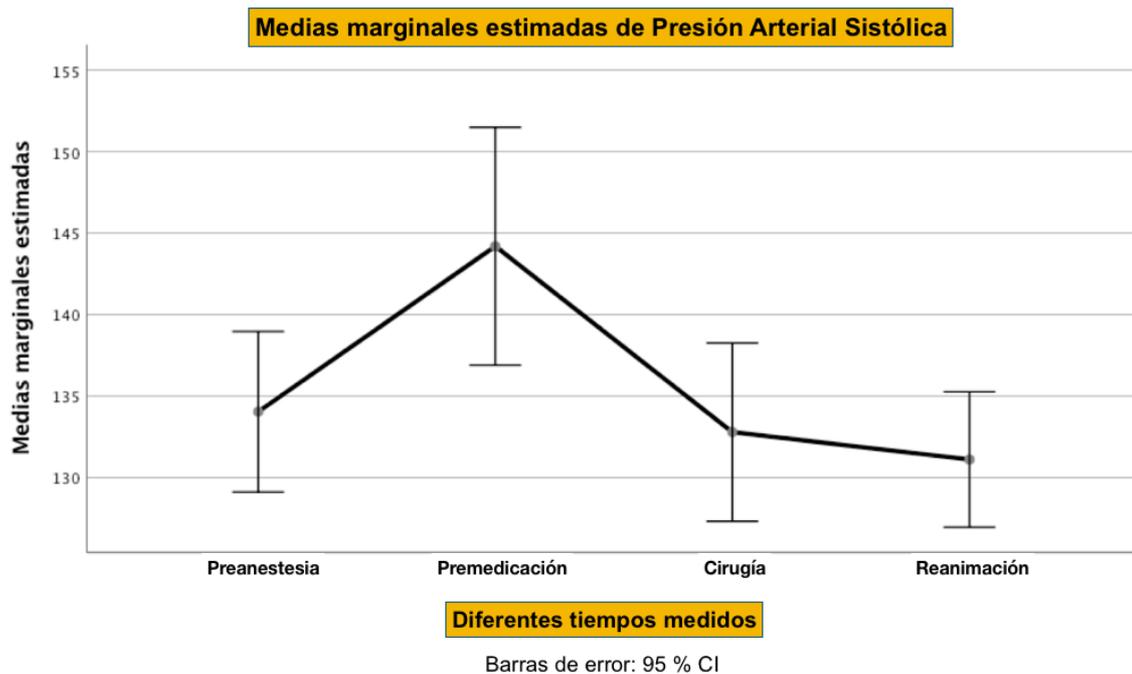


Figura 16: Distribución por grupos de la PAS en los pacientes del estudio.

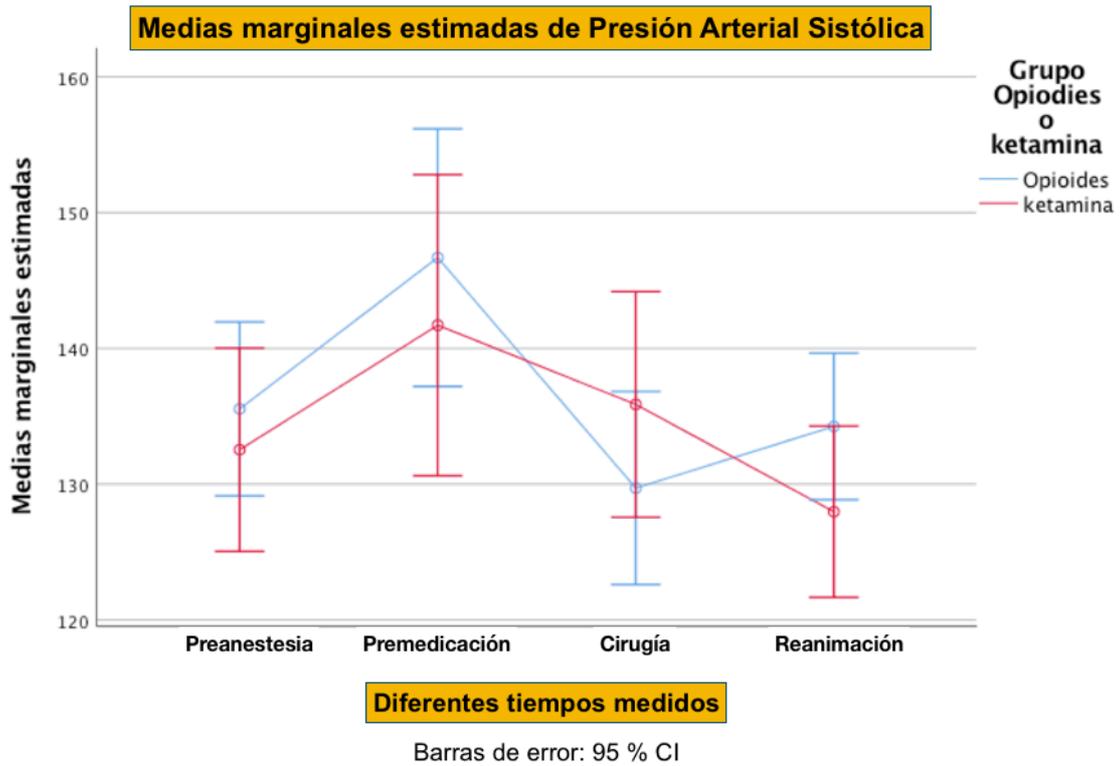


Figura 17: Distribución de la PAD de todos los pacientes del estudio.

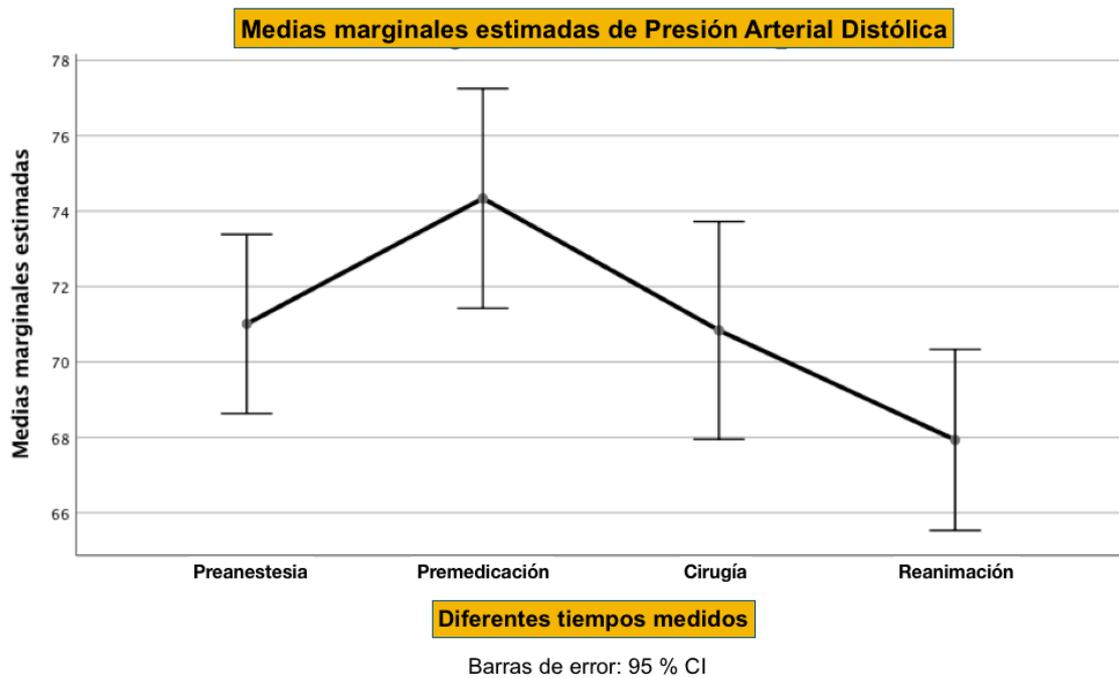


Figura 18: Distribución por grupos de la PAD en los pacientes del estudio.

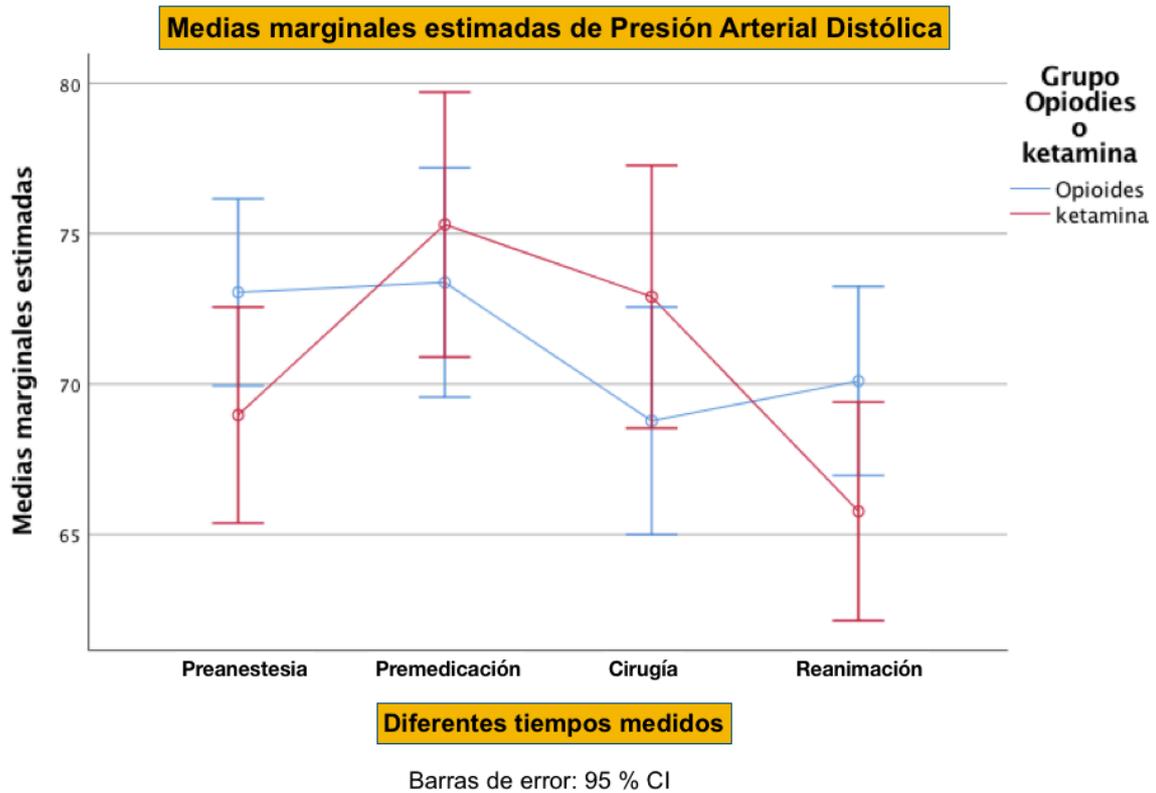


Figura 19: Distribución de la FC de todos los pacientes del estudio.

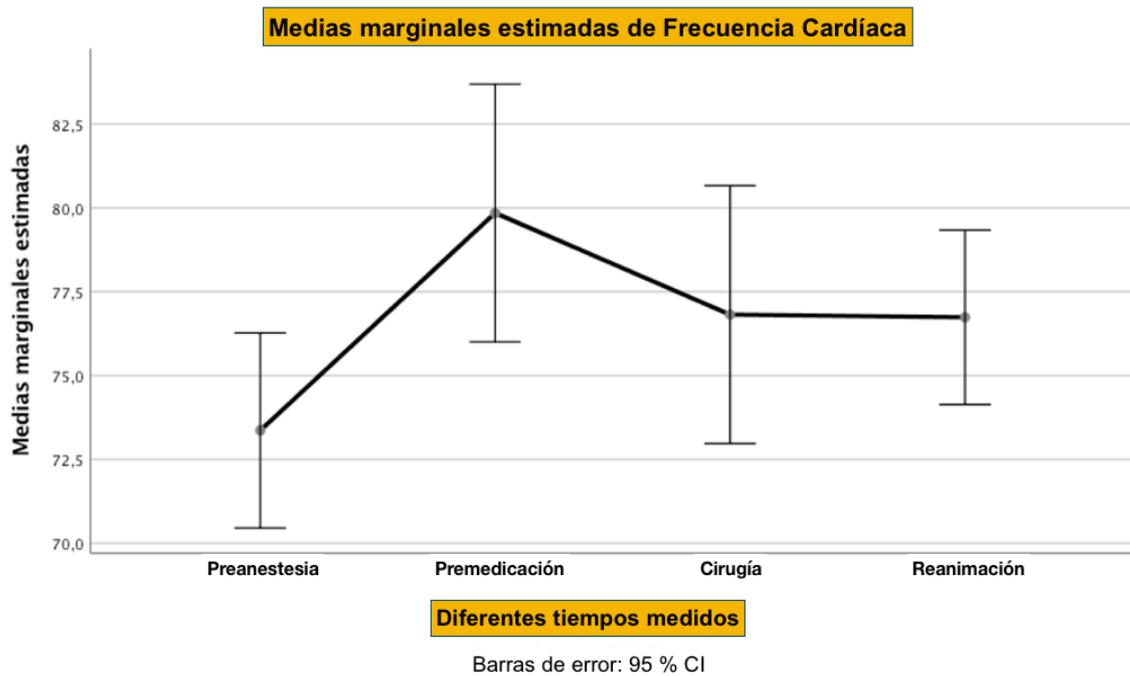


Figura 20: Distribución por grupos de la FC en los pacientes del estudio.

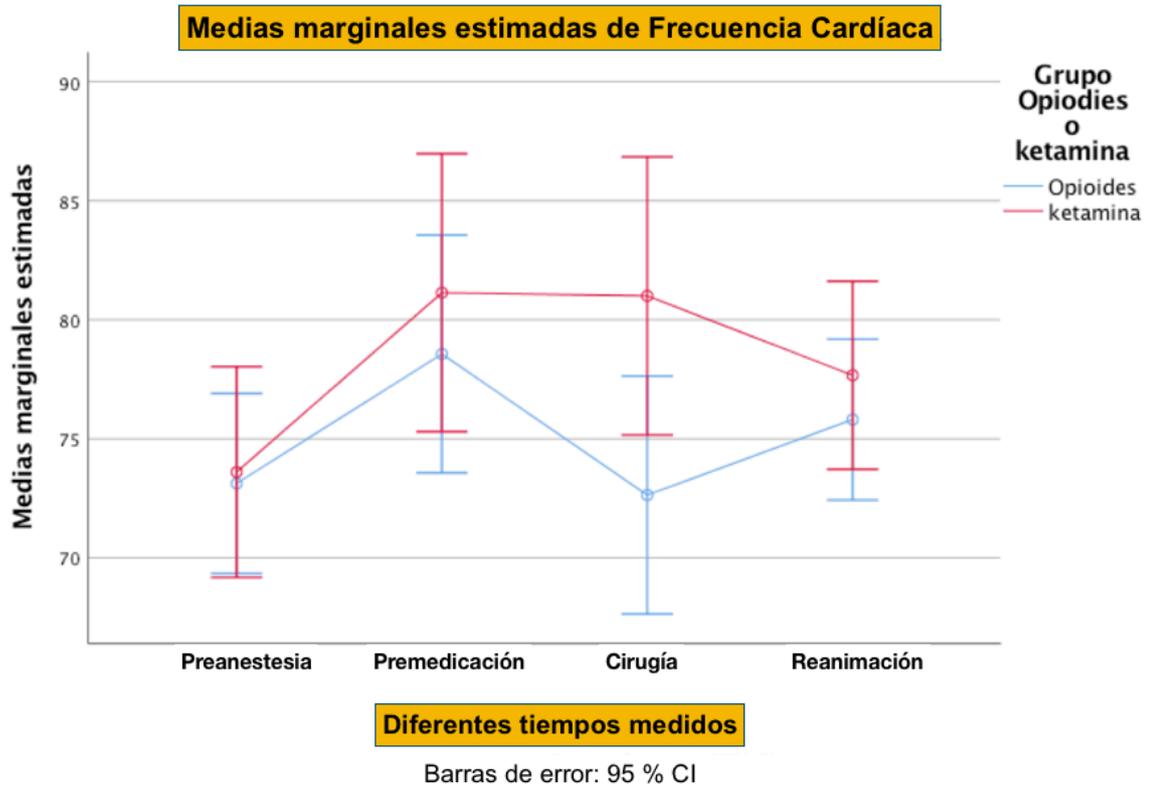


Figura 21: Distribución de la SatO₂% de todos los pacientes del estudio.

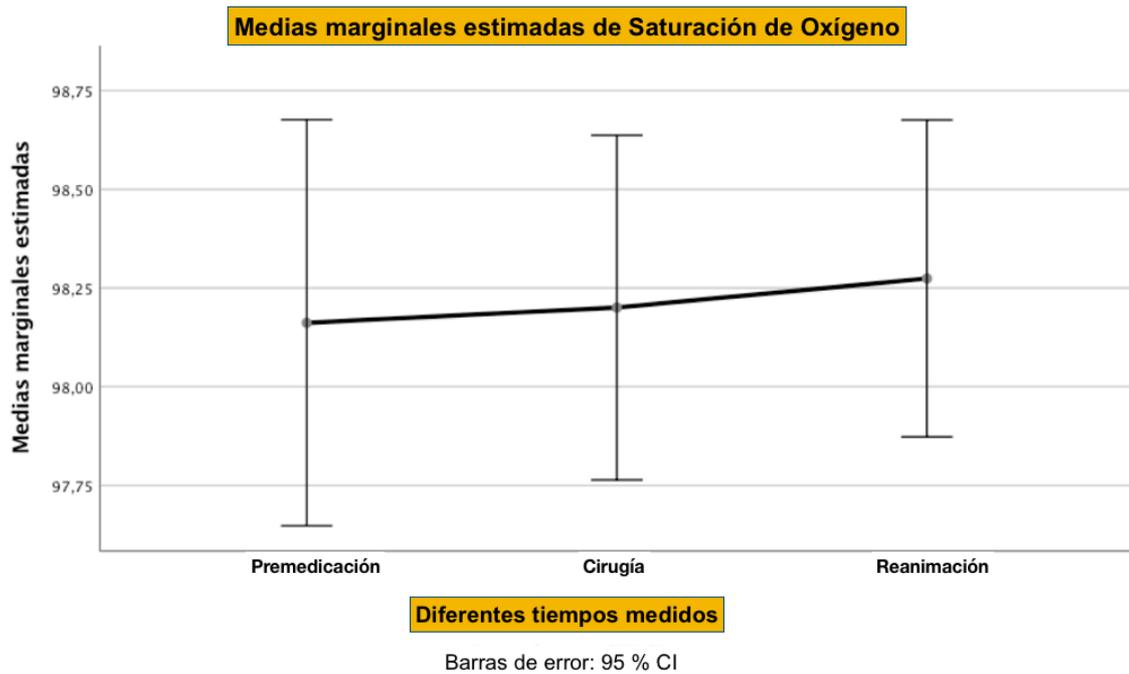
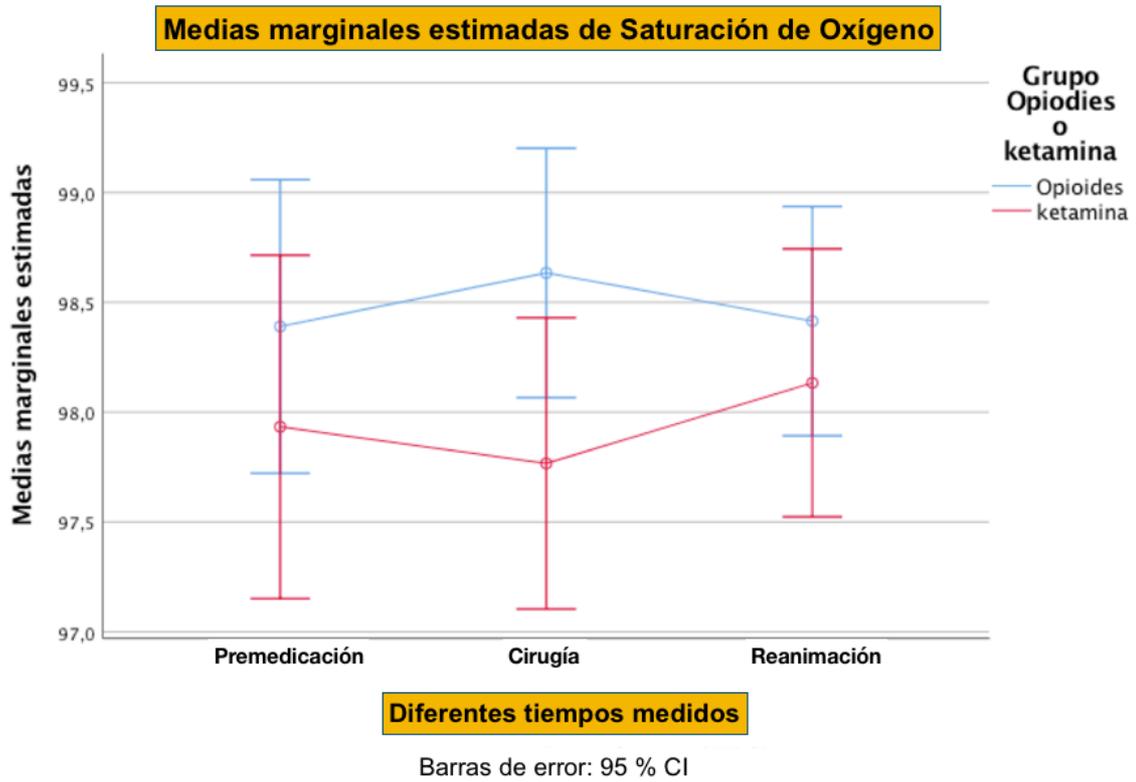


Figura 22: Distribución por grupos de la SatO2% en los pacientes del estudio.



5. DISCUSIÓN

5.1 VARIABLES PRINCIPALES

Los resultados obtenidos en esta tesis doctoral muestran que la administración de ketamina IV durante el intraoperatorio, en lugar de opioides IV, es más efectiva que los mismos para la prevención y control del DAP en pacientes sometidos a cirugía oncológica mamaria. En todos los espacios de tiempo medidos el grupo de pacientes al que se le administró ketamina IV intraoperatoria en lugar de opioides IV, presentaba significativamente menos incidencia de dolor que el grupo que empleaba opioides ($p < 0.05$). Dicha reducción fue del 83.1 % a los 10 minutos de la extubación, 78.8 % a los 60 minutos, 82.4 % a los 90 minutos y del 97.3 % a las 24 horas de la intervención, en la planta de hospitalización.

Se acepta que la cuantificación del efecto analgésico es posible sólo cuando el dolor está presente por lo que también se analizó la intensidad del mismo una vez que hubiera aparecido en ambos grupos de pacientes (135).

Así pues, la puntuación del mismo (cuantificada mediante la aplicación de la NRS) reflejó una intensidad significativamente menor para el grupo de pacientes a los que se le administró ketamina IV que para el grupo al que se le administraron opioides IV, en todos los espacios de tiempo ($p \leq 0.05$) (a los 10 minutos, 60 minutos, 90 minutos e incluso al día siguiente en planta de hospitalización).

Por otro lado, para considerar que una reducción del dolor es clínicamente relevante, debe ser al menos del 30 % (136) en pacientes con dolor moderado o severo, ya que la mayoría de pacientes se conforman con presentar un dolor leve (por debajo de 30/100 mm según escala EVA) (137). Así pues, con puntuaciones de dolor postoperatorio inferiores a 30/100 se consideraría que su experiencia es “buena, muy buena o excelente” (138), y se podría extrapolar a la obtención de puntuaciones inferiores a 3/10 en la NRS.

La incidencia de dolor severo es mayor de la esperada en determinadas cirugías en las que se espera un dolor moderado, como sucede en cirugía menor de mama, con una incidencia del 61 % y que asciende al 67 % cuando se trataba de una cirugía mayor de mama (36). Por tanto, si extrapolamos las anteriores afirmaciones al presente trabajo de investigación, se podría argumentar que la experiencia con ketamina proporciona un efecto analgésico clínicamente relevante, ya que en todos los espacios de tiempo medidos la intensidad media de dolor para el grupo ketamina era inferior a 3 según la escala de medición empleada (NRS), o menor a 30 mm si se extrapola a la escala EVA,

resultados significativamente relevantes ($p \leq 0.05$) en todos los espacios de tiempo medidos.

En cuanto al control del dolor en nuestro estudio, los requerimientos de analgesia postoperatoria de rescate a las 24 horas de la cirugía (en planta de hospitalización) principalmente con AINEs (44.1 % rescate con AINE vs. 2.4 % con morfina, $p = 0.037$) son menores para el grupo al que se le administró ketamina IV, alcanzando diferencias significativas ($p = 0.005$) con respecto al grupo opioides (3.3 % versus 29.3 %). Se podría decir por tanto que el grupo al que se administró opioides en el intraoperatorio, en lugar de ketamina, experimentó más necesidad de rescate analgésico por dolor a las 24 horas de la cirugía.

Sin embargo, estas diferencias no son tan evidentes en las primeras horas tras la intervención quirúrgica, ya que durante su estancia en la Unidad de Reanimación ambos grupos requirieron analgesia de rescate de una forma parecida (46.3 % grupo opioides frente al 36.7 % en grupo ketamina), siendo necesaria la administración de morfina principalmente (18.9% con AINEs vs. 64.1% con morfina, $p = 0.635$), y sin alcanzar por tanto diferencias significativas entre grupos ($p = 0.635$). Remarcar que no existe experiencia en nuestra Unidad de Reanimación con la administración de rescates de analgesia con ketamina, por lo que en caso de presentar DAP moderado o intenso se emplea habitualmente morfina en bolo.

Como ya se ha mencionado en este trabajo, la ketamina fue sintetizada en 1962 y deriva de la fenciclidina, tratándose de una mezcla racémica compuesta por dos isómeros ópticos: R(-) y S(+)-enantiómeros, que a través de la enzima P450 sufre metabolismo hepático y da lugar a su metabolito activo, la norketamina (102,103,139). La ketamina provoca un antagonismo competitivo de los receptores glutamatérgicos NMDA, además de inhibir los canales iónicos HCN1 en el preencéfalo (contribuyendo a su acción hipnótica) (93–95).

Pese a que la ketamina se utiliza desde hace décadas en la práctica clínica médica gracias a sus magníficas propiedades anestésicas, su uso se vio limitado durante muchos años por los efectos secundarios asociados a la misma relacionados con la dosis, y el miedo a los efectos psicomiméticos y alucinaciones propició a que en la década de los 70 la ketamina quedara al margen de la práctica habitual.

Hasta hace no mucho, numerosas revisiones describían efectos neuropsiquiátricos y psicomiméticos (alucinaciones, sueños vívidos, diplopía, visión borrosa, nistagmo o disforia), náuseas y/o vómitos, o sedación atribuibles a la ketamina

(107). Sin embargo en los últimos años, se observó que con infusiones a dosis bajas, los efectos adversos de la ketamina eran mínimos y casi el 95 % se resolvían inmediatamente tras cesar su administración (140).

Desde hace unos años se ha rescatado nuevamente este fármaco, abriéndose camino en una nueva línea de investigación que pone de manifiesto su excelente poder analgésico. Se han realizado numerosas revisiones sobre dosis subanestésicas de ketamina como coadyuvante en el tratamiento del DAP (104,106–109), mostrando beneficios tanto en términos de reducción del dolor (puntuación de dolor obtenida en escalas analgésicas) como en requerimientos de opioides tras una intervención quirúrgica.

La dosis óptima necesaria de ketamina para garantizar el efecto ahorrador o supresor de opioides no se conoce por el momento, pero parece que está influenciada por el lugar en el que se realice la cirugía. Así pues, en pacientes sometidos a cirugías en las que se prevé un dolor postoperatorio severo como puede ser la cirugía torácica, cirugía abdominal superior, intraabdominal o COT mayor, se ha encontrado un beneficio particular con la administración coadyuvante de ketamina (107,141,142), al igual que sucede en pacientes con tolerancia a los opioides. Se ha incluido por tanto en protocolos estandarizados sobre el manejo del DAP en COT (141), demostrando disminuir los requerimientos de opioides y/o puntuaciones de dolor en pacientes con tolerancia a opioides sometidos a columna vertebral (143,144) y cirugías de reemplazo articular (145,146).

Se define “ketamina a dosis bajas” o “dosis subanestésicas de ketamina” cuando la dosis en bolo es inferior a 2 mg/kg cuando se administra por vía IM, o inferior a 1 mg/kg cuando se administra por vía IV o epidural. Mientras que para infusión IV continua, se refiere a una dosis $\leq 20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (108) o inferior a 1,2 mg/kg/h (110).

La epidemia del uso de opioides en EEUU puso al descubierto los efectos secundarios perjudiciales de los mismos, especialmente respiratorios, lo que dio lugar a la búsqueda de lo que conocemos como actualmente como OFA (anestesia libre de opioides) y motivó a la realización del presente trabajo.

Según Mulier *et al.*, la OFA nació con la finalidad de aumentar la seguridad en pacientes respiratoriamente comprometidos sometidos a cirugía ambulatoria y en especial a pacientes con SAHS (78).

Con la OFA se pretende proporcionar mejor analgésica con disminución del consumo de opioides postoperatorios, y con ello minimizar los efectos secundarios de los mismos, como las NVPO (65). Los opioides producen también en mayor o menor

medida, debilidad de los músculos faríngeos, y con ello respiración obstructiva (89), de ahí la utilidad de la OFA en pacientes con SAHS, además de rigidez muscular y depresión respiratoria. Además los mareos, la sedación, el prurito, los temblores (147) la retención urinaria (148) o la disfunción intestinal también pueden ser efectos secundarios atribuibles a los opioides (149).

El deseo por minimizar dichos efectos ha llevado a que desde hace años se haya insistido en emplear técnicas anestésicas ahorradoras de opioides, y así fue como nació la anestesia multimodal en la que se introducían técnicas locorreregionales en el perioperatorio (150). En las cirugías en las que no era posible su empleo, la OFA comenzó con el empleo de agentes únicos como la lidocaína o el magnesio.

En el momento del planteamiento de nuestro estudio, a principios de 2017, no existían protocolos establecidos sobre cómo practicar una técnica OFA, ni cuales eran las vías óptimas de administración, los fármacos, o las dosis necesarias para garantizar las condiciones máximas de seguridad, campo que continua aún en discusión. Por lo que para la realización del presente trabajo, y para poder comparar nuestros resultados, se optó por reemplazar los opioides intraoperatorios únicamente por ketamina y calcular la dosis necesaria tomando como referencia la bibliografía publicada hasta el momento sobre las dosis de ketamina administradas con fines analgésicos en poblaciones, situaciones clínicas e incluso vías de administración diferentes a la de este trabajo (106,108,111,151).

Los resultados de otros estudios son en muchas ocasiones difíciles de extrapolar y comparar con los nuestros, ya que los procedimientos anestésicos han ido cambiando desde entonces y la metodología de los estudios es muy limitada según los estándares actuales, pero sí que permiten establecer la utilidad global de la ketamina en la prevención de la aparición del DAP.

En total, se han revisado más 200 artículos publicados en las bases de datos MEDline/Pubmed, Embase y Cochrane, desde 1969 hasta la actualidad.

El motivo por el cual se ha elegido la cirugía oncológica de mama para la elaboración del presente estudio no es otro que el de intentar mejorar la seguridad y bienestar perioperatorio en este tipo de pacientes, susceptibles en gran medida de beneficiarse de una OFA. No olvidemos que el cáncer de mama es el cáncer femenino más común en todo el mundo, incluido España, y el tipo de pacientes que con mayor frecuencia lo padecen son mujeres jóvenes (no fumadoras en muchos casos) con mayor predisposición a presentar efectos secundarios atribuibles a los opioides, como son las

NVPO, según la escala de Apfel (152). Además en la cirugía oncológica existe una preocupación importante sobre el efecto que el uso de opioides podría provocar la diseminación metastásica del tumor, especialmente atribuida al uso de opioides (153), en la que se ha observado que la prevención óptima de la respuesta quirúrgica al estrés junto con un tratamiento eficaz contra el dolor podría disminuir potencialmente la mortalidad (122).

Los pacientes sometidos a cirugía de mama presenta una incidencia no despreciable de presentar DAP, de intensidad moderada principalmente (154,155). La incidencia a presentar dolor severo en cirugía mamaria menor rondaría el 61 %, mientras que en cirugía mamaria mayor ascendería al 67 % (36). Por otra parte, el tratamiento inadecuado del DAP es uno de los principales factores de riesgo asociados a la aparición de DCPQ (27,156), siendo la analgesia preventiva la que permite reducir este riesgo de cronificación del mismo (157). En cirugía de mama, el tratamiento inadecuado de dicho dolor podría condicionar a la aparición de dolor postmastectomía, con una incidencia que varía del 25 al 80 % (125).

La analgesia regional sin opioides también es una alternativa válida para estos pacientes por la disminución del consumo de opioides que proporciona (158), sin demostrar por el momento una reducción de la recurrencia de cáncer o mejoría de la supervivencia. Se asocia a niveles más bajos de inflamación y mejor respuesta inmune comparada con los efectos de la anestesia general con opioides (159), sin embargo, al tratarse de una técnica invasiva, no está exenta de efectos secundarios importantes y es necesario un entrenamiento del personal que la realiza.

Por otro lado, la mastectomía, quimioterapia y radioterapia influyen en la aparición de dolor neuropático residual (presente en el 20 - 68 % de los pacientes) (160,161). Este tipo de dolor repercute enormemente en la calidad de vida del paciente, produciendo un deterioro cognitivo-emocional y trastornos del sueño asociados (162). Se suele manifestar como un dolor en tórax anterior, axila o parte superior del brazo, acompañado de edema, disfunción sensorial, neuroma y entumecimiento en el brazo. Antagonistas del receptor NMDA como la ketamina, memantina, amantadina, dextrometorfano o magnesio pueden reducirlo e incluso eliminarlo, por lo que se emplean en este tipo de dolor (113,163–166).

Ni el dolor crónico ni el dolor neuropático residual fueron medidos en el presente trabajo de investigación, sin embargo, podrían tenerse en cuenta dichas variables de cara a futuros análisis de resultados a largo plazo.

A continuación se hará una revisión sobre la ketamina como coadyuvante analgésico en diferentes tipos de cirugías, siguiendo un orden cronológico de publicación.

Sadove *et al.* en 1971 fueron los primeros en reflejar que dosis “subdisociativas” de ketamina IV (0.44 mg/kg) proporcionaban analgesia con efectos adversos moderados (167). La ketamina como coadyuvante analgésico podría tener eficacia en la prevención del DAP, por su efecto antagonista para el receptor de NMDA (168).

En 1991, Guit *et al.* fueron los primeros en proponer la combinación ketamina-propofol IV como anestesia para cirugía obteniendo una anestesia hemodinámicamente estable y sin necesidad de analgésicos adicionales, a diferencia del grupo propofol-fentanilo, que requirió una dosis media adicional de fentanilo 0,72 µg/kg/h IV. La dosis de ketamina administrada fue de 1 mg/kg en bolo seguido de una infusión IV de 2 mg/kg/h (169). Y aunque dicho estudio se basó en 18 pacientes, sembró las bases de los estudios actuales sobre OFA, siendo este trabajo el precursor de todos los que vendrían después.

Anteriores a este trabajo, se habían realizado otros estudios sobre la ketamina IV, sin embargo se excluyeron del presente trabajo ya que no reunían criterios de inclusión (170–176).

De Kock *et al.* en 1992 comenzaron a emplear la OFA multimodal para evitar la hiperalgesia secundaria a opioides mediante el uso de altas dosis de clonidina (177).

Schmid *et al.* en 1999 también defendieron la vía de administración IV de ketamina para reducir la intensidad del DAP (108).

De Kock *et al.* en 2001, analizaron en un centenar de pacientes sometidos a cirugía de adenocarcinoma colorrectal los efectos analgésicos postoperatorios y antihiperálgicos de dosis subanestésicas de ketamina administrada como coadyuvante por vía IV o epidural. Observaron una disminución en el área de hiperalgesia, puntuación EVA y requerimientos de morfina con bomba PCA, en los pacientes a los que se les había administrado ketamina IV (0.5 mg/kg en bolo seguido de 0.25 mg/kg/h) con respecto a otras dosis o vías de administración (178).

Gilbert *et al.* en 2002 estudiaron el efecto de dosis subanestésicas de ketamina (0.15 mg/Kg IV), administradas en diferentes momentos en histerectomía abdominal con anexectomía bilateral. Pese a que obtuvieron resultados estadísticamente significativos en cuanto al aumento del tiempo hasta la solicitud del primer rescate con PCA tras la administración del bolo de ketamina en el postoperatorio, y una disminución en la puntuación EVA con la misma, concluyeron que la ketamina a dosis tan bajas no poseía

efectos analgésicos preventivos (179). Lo que contrasta con otros estudios (180–182) en los que se obtuvo una reducción promedio del 42 % en consumo de morfina tras 24 horas de una intervención, tras un bolo único intraoperatorio de 0.15 mg/kg de ketamina en diferentes tipos de cirugías (179).

Los resultados de los anteriores estudios respaldan la vía de administración y la dosis de ketamina seleccionada para la realización de esta tesis doctoral, siguiendo la práctica habitual de cada anestesiólogo, pero con la diferencia de que la dosis utilizada se ajusta a peso ideal, sin sobrepasar en ningún caso el peso real, para evitar sobredosificación y riesgo de toxicidad en pacientes obesos.

Subramaniam *et al.* en 2004 examinaron la ketamina epidural e IV como analgésico coadyuvante a los opioides. Analizaron 28 estudios en los que se había administrado ketamina (2 - 2.5 μ /kg/min) demostrando una disminución de la intensidad del DAP a las 24 hora, siendo la infusión continua IV la más adecuada para cirugías mayores, lo que coincide con los resultados de esta tesis (109).

En 2005 Chaparro *et al.* evaluaron la efectividad de la ketamina para la disminución del consumo de opioides perioperatorios en 106 mamoplastias de aumento, en base a la preocupación existente por el creciente aumento de la tolerancia aguda a opioides. Se emplearon dosis de 0.5 mg/kg bolo seguidas de una infusión a 0.2 mg/kg/h, respecto a placebo. Los resultados fueron significativos en cuanto a la reducción del consumo intraoperatorio de remifentanilo y a la puntuación EVA con ketamina, sin embargo el consumo de meperidina postoperatoria no obtuvo resultados significativos ($p=0.06$) (183). Este estudio no incluyó técnicas sobre la mama probablemente más dolorosas como las técnicas oncológicas que se reflejan en el presente estudio, y que se benefician en mayor grado de la administración de ketamina.

Elia y Tramèr, también en 2005, realizaron unan revisión sistemática sobre la ketamina y DAP incluyendo 53 ensayos (2839 pacientes) de 25 países distintos con diferentes pautas de ketamina en diferentes cirugías. En 16 estudios se evaluó una dosis media de 0.4 mg/kg profiláctica, obteniendo disminución en la puntuación EVA y consumo de morfina en las primeras 48 horas. El tiempo hasta la demanda de analgésicos aumentó 16 minutos de manera significativa, y en cuanto a la valoración del dolor residual a los 6 meses fue significativamente menor en el grupo que recibió ketamina (bolo de 0,5 mg/kg más infusión 0.25 mg/kg/h durante la cirugía). En los 37 estudios restantes se evaluó la administración de ketamina profiláctica y terapéutica tanto en adultos como en niños, y con diferentes vías de administración, sin mostrar

resultados concluyentes, probablemente por el sesgo de selección que presentaban dichos estudios (106).

Bell *et al.* en una revisión de la Cochrane en 2006, realizaron una de las primeras revisiones significativas sobre la ketamina perioperatoria en diferentes cirugías con fines analgésicos para el control del DAP. Identificaron 55 estudios, de los que seleccionaron a 37 ECA (que incluían vías de administración epidural, IM e IV) y en los que se comparaba la administración de ketamina, además de su pauta analgésica, con respecto a placebo. De estos 37 estudios, 27 afirmaron que dosis subanestésicas perioperatorias de ketamina reducen los requerimientos analgésicos de rescate con morfina, la intensidad del dolor o ambas cosas. Y concluyeron por tanto, que la ketamina perioperatoria aliviaba la intensidad del dolor, la necesidad de analgésicos de rescate y las NVPO (151), resultados que coinciden con los obtenidos en el presente trabajo.

Cabrera *et al.* en 2006 evaluaron la efectividad de un bolo de ketamina IV (0.15 mg/kg) preincisional en la analgesia postoperatoria para colecistectomía, obteniendo una disminución significativa del dolor (puntuación EVA a las 72 horas) y de los rescates con morfina con respecto al grupo placebo (1.7 mg vs. 4.2 mg) (184).

Martínez-Quiroz *et al.* ese mismo año, introdujeron a la ecuación propofol-ketamina IV (bolo inicial 0.5 mg y mantenimiento a 2.5 µg/kg/min) la premedicación con 3 µg/kg de clonidina con la finalidad de disminuir los requerimientos anestésicos de ambos, con resultados beneficiosos similares a los anteriores (185).

En 2008, Chu *et al.* defendieron el uso de bajas dosis de ketamina intraoperatoria para la reducción de la hiperalgesia aguda postoperatoria tras la exposición a opioides intraoperatorios, lo que sembró las bases de la investigación de la ketamina en ese campo (186) dando lugar a posteriores revisiones con resultados similares (187). En nuestro estudio dichos resultados también se han podido evidenciar.

Posteriormente en 2010 Ysasia *et al.* utilizaron una perfusión de ketamina IV intraoperatoria (8 µg/kg/min) asociada a una de remifentanilo (0.5 - 1 µg/kg/min) con el objetivo de mejorar la analgesia postoperatoria en cirugía de revascularización coronaria. Los resultados mostraron un aumento del tiempo hasta la demanda del primer rescate analgésico con morfina, sin encontrar diferencias significativas en cuanto a las dosis totales de morfina requeridas en las primeras 24 horas o el consumo de remifentanilo intraoperatorio respecto al grupo placebo (188).

En 2011, Laskowski *et al.* realizaron otra revisión sistemática recogiendo 47 ECA (desde 1966 a 2010) sobre la ketamina IV como complemento para la analgesia postoperatoria, obteniendo beneficios en términos de disminución de la puntuación EVA,

retraso en la solicitud del primer analgésico de rescate o consumo de opioides postoperatorio en un 78 %, siendo especialmente relevante en procedimientos dolorosos (cirugía mayor, de abdomen superior o COT) e independientemente del momento en que se administrara, la dosis que se utilizara o el tipo de opioide intraoperatorio empleado (107).

Ese mismo año Vadivelu *et al.* emplearon a la ketamina en la prevención de fenómenos de tolerancia o de sensibilización central y con ello en el campo del dolor crónico (189). Dichos resultados fueron apoyados en 2012 por Holtman *et al.* al emplear ketamina en lugar de opioides para el control del dolor tras quemaduras (190).

Redondo *et al.* en 2013, realizaron un ECA con 75 pacientes programados para cirugía abdominal mayor, empleando ketamina IV en diferentes momentos del perioperatorio. Los resultados fueron beneficiosos para todos los pacientes a los que se le había asociado ketamina (bolo inicial de 0.5 mg/kg más perfusión continua de 2 µg/kg/min) según la puntuación de la escala EVA, y especialmente en los que habían recibido ketamina tanto en el intraoperatorio como en el postoperatorio, medidos en términos de consumo de morfina en las primeras 24h, con un nivel de significación $p < 0.005$ (191).

En ese mismo año, Poveda *et al.* realizaron un ECA con 77 pacientes en el que se comprobó que la asociación de ketamina IV a propofol (1 mg de ketamina por cada 2 mg de propofol) en procedimientos cortos permitía el uso de menos fármacos analgésicos (192), efecto ahorrador de opioides como se demuestra en este trabajo.

Mientras que Ziemann-Guimmel *et al.* en 2013, incluyeron a la ketamina en la analgesia multimodal para disminuir las necesidades de opioides en cirugía bariátrica laparoscópica (bypass gástrico Roux-en-Y). En lugar de hidromorfona en PCA, se empleó ketamina IV y paracetamol obteniendo una reducción significativa del consumo de opioides postoperatorios del 73.8 % (90).

En 2014 Radvansky *et al.* realizaron una revisión sobre el papel de la ketamina IV en el manejo del DAP. La administración de un bolo preincisional tras la infusión continua intraoperatoria, que se mantuviera 48 horas, pareció ser la pauta más efectiva para controlar el DAP y reducir el consumo de opioides. En cirugías más agresivas, dicha pauta parece disminuir el riesgo de cronificación de dicho dolor, pero recomiendan realizar más estudios para determinar los procedimientos quirúrgicos más susceptibles de beneficiarse de dicha técnica, así como la dosis, frecuencia y vía de administración más adecuadas (193). Dentro de los estudios incluidos en esta revisión, con respecto a la cirugía ginecológica, nos detenemos en 3 artículos: Thomas *et al.* administraron 0.15

mg/kg de ketamina IV antes de la inducción anestésica a un grupo de pacientes, sin obtener resultados significativos en cuanto al consumo de morfina postoperatorio o puntuación EVA. En el estudio de Bilgen *et al.* se emplearon tres dosis diferentes de ketamina (0.25, 0.5 y 1 mg/kg) y un placebo para evaluar la efectos sobre las necesidades de morfina postoperatorias y la puntuación EVA en mujeres sometidas a cesáreas electivas, sin obtener tampoco diferencias significativas a favor de la ketamina. Y por último en el estudio de Suppa *et al.* en cesáreas electivas, se empleó un bolo de 0.5 mg/kg de ketamina 10 minutos después del nacimiento del recién nacido, seguido de una infusión de ketamina 2 µg/kg/min durante 12 horas, obteniendo una reducción de los requerimientos de morfina. Además dichos pacientes mostraron una sensibilidad reducida al dolor en el Dermatoma T-10, lo que sugiere un efecto antihiperalgésico.

Ese mismo año, Gil *et al.* realizaron una revisión de 11 ECA para valorar principalmente la hiperalgesia asociada al tratamiento con opioides. En dichos estudios se asoció ketamina IV al tratamiento analgésico con opioides, observando en 6 de ellos mejor analgesia postoperatoria, reflejado en términos de reducción de la puntuación en escalas de dolor y consumo de opioides postoperatorios, especialmente en cirugía torácica y cirugía laparoscópica ginecológica. En esta revisión se describe además un estudio realizado en 15 pacientes con dolor crónico consumidores de opioides de forma crónica que habían desarrollado hiperalgesia y tolerancia a los mismos, y en los que la infusión de ketamina a dosis subanestésicas disminuyó el nivel de dolor en la mayoría de ellos permitiendo el destete de los mismos en 3 pacientes (194). Estos resultados coinciden con nuestros excelentes resultados en cirugía oncológica mamaria.

También en 2014, Vargas-Hernández *et al.* publicaron un artículo sobre OFA basándose en las afirmaciones de Jan P. Mulier: “No es necesaria la analgesia durante la anestesia, es necesaria la estabilidad simpática para evitar la disfunción y el daño orgánico”. Defienden el beneficio que podrían sufrir determinados pacientes si se les realizara una OFA, por ejemplo pacientes con patología respiratoria, animando a la creación de protocolos (195).

Y fue en 2015, cuando se publicó uno de los estudios más relevantes de la OFA, inspirando a la realización de numerosos estudios posteriores, incluida esta tesis doctoral. Mulier *et al.* publicaron uno de los estudios más relevantes sobre la OFA animando a posteriores investigaciones (77). Basándose en los efectos secundarios de los opioides, principalmente respiratorios, realizaron un estudio en pacientes susceptibles de beneficiarse de una OFA, como son los pacientes obesos mórbidos sometidos a bypass gástrico laparoscópico, que “*per se*” presentan más riesgo de presentar complicaciones respiratorias, muchos de ellos con SAHS. Así pues, reclutaron

5061 casos desde 2011 a 2015, dividiéndolos en 3 grupos: a 2337 pacientes les administraron una OFA, a 264 pacientes una OLA (con 10 µg sufentanilo y máximo 10 mg morfina en la extubación), y a los restantes 2451 pacientes una anestesia con opioides. Los resultados mostraron cómo los pacientes a los que se le había administrado una anestesia con opioides presentaron mayor número de complicaciones respiratorias, y en los que se observó una acentuación de su SAHS. Por el contrario, los pacientes a los que se les administró una OFA/OLA presentaron una disminución del consumo postoperatorio de morfina y una disminución de su estancia hospitalaria.

En 2015 Gomes Miziara *et al.* realizaron un ECA con 48 pacientes intervenidos de colecistectomía laparoscópica, en el que a 24 pacientes les administró ketamina IV en perfusión a 0.3 mg/kg/h. Los resultados mostraron una disminución del nivel de dolor y del consumo de morfina tanto durante su estancia en la unidad de cuidados postanestésicos como a las 4 y 12 horas tras la cirugía (196).

Basándonos la revisión de Jouguelet-Lacoste *et al.* en 2015, podemos afirmar que la ketamina IV tiene un efecto significativo en la reducción del consumo de opioides con dosis que están por determinar. Cuando se administra como infusión intraoperatoria (manteniéndola o no 24 horas más) se asocia a una disminución del dolor residual a largo plazo en comparación con la administración de un bolo único (141), tal y como se defiende en el presente trabajo.

Por otro lado, Heesen *et al.* en 2015 afirmaron que la ketamina IV durante la anestesia general no retrasó el tiempo hasta la primera solicitud de opioides, ni disminuyó la dosis total del consumo de opioides postoperatorios, contrastando con los resultados anteriores expuestos anteriormente en este trabajo. Se centraron en pacientes sometidos a cesárea principalmente, lo cual puede explicar la discrepancia con los resultados obtenidos (197).

En 2016, Berkowitz *et al.* realizaron un ECA comparando la analgesia intraoperatoria con ketamina IV (25 pacientes) vs. fentanilo IV (27 pacientes) en cirugía de columna cervical, con el objetivo de disminuir el riesgo de complicaciones respiratorias postoperatoria en este tipo de pacientes que “*per se*” pueden tener comprometida la vía aérea. El 74 % de los que recibieron fentanilo, frente al 44 % que recibió ketamina, necesitaron rescate con opioides en la sala de recuperación ($p = 0.03$), y dicho consumo de opioides se mantuvo significativamente menor para el grupo ketamina a las 3 y a las 6 horas ($p = 0.01$) (198).

Ese año, Kim *et al.* realizaron un estudio con 58 pacientes sometidos a cirugía robótica de tiroides en los que a la mitad les administró ketamina IV (bolo 1 mg/kg

seguido de una infusión a 60 μ /kg/h) y a la otra mitad SSF, además de perfusión de remifentanilo en ambos grupos. El grupo que recibió ketamina obtuvo mejor puntuación en la escala de dolor a las 6, 24 y 48 horas, resultados significativos (199).

En 2016 Wenzel *et al.* haciendo referencia a varios estudios, entre ellos el de Loftus *et al.* (143), publicaron un artículo sobre el manejo intraoperatorio de pacientes con tolerancia a los opioides. Concluyeron que la administración de un bolo de ketamina IV 0.5 mg/kg seguido de una infusión de 0.25 mg/kg/h intraoperatoriamente disminuye significativamente la puntuación de dolor a las 6 semanas, así como los requerimientos de opioides a las 48 horas y a las 6 semanas de la cirugía en pacientes con tolerancia a opioides sometidos a cirugía lumbar (200).

También en 2016, Mulier *et al.* publicaron un artículo debatiendo el impacto directo de los mecanismos de los opioides para inducir y exacerbar el SAHS, especialmente en pacientes con obesidad mórbida (78).

Un año después, en 2017, Mulier *et al.* publicaron otro artículo (201) reafirmando las ventajas de la OFA y estableciendo una serie de indicaciones de uso. Recordó que las mejores indicaciones de la OFA eran la obesidad, el SAHS, la adicción a los opioides y los síndromes de hiperalgesia o de dolor crónico. Las contraindicaciones relativas de la OFA son el bloqueo nodal y los trastornos del sistema autónomo (incluyendo la hipotensión ortostática), el síndrome coronario agudo o crónico inestable, el shock hipovolémico inestable y politraumatismos, ya que la vasodilatación periférica puede limitar la perfusión de los órganos centrales esenciales (a diferencia de los opioides que inducen la vasoconstricción periférica a la vez que mantienen la perfusión cardiocerebral).

Ese mismo año, 2017, Mulier *et al.* publicaron un metaanálisis consolidando la evidencia disponible sobre la infusión perioperatoria de la dexmedetomidina con los regímenes analgésicos convencionales para cirugía bariátrica, teniendo en cuenta su perfil analgésico y de seguridad. Incluyó a 6 ensayos en los que demostró que la infusión de dexmedetomidina tanto en el intraoperatorio como en el postoperatorio, como parte de la OFA, disminuyó los requerimientos de morfina tanto en la Unidad de Reanimación (en 6.91 mg \pm 1.19 mg), como en las primeras 24 horas (18.13 mg \pm 6.11 mg, $p < 0.001$), con puntuaciones de dolor más bajas, menor incidencia de NVPO y FC más baja, reafirmando los beneficios de la OFA en cirugía bariátrica para pacientes obesos mórbidos (79).

Ese mismo año, Sultana *et al.* publicaron un artículo sobre las indicaciones para la realización de una OFA, basándose en las experiencias de Mulier, De Kock, Schug y

Ziemane-Gimmel. Se incluyeron pacientes obesos, SAHS, EPOC, con síndrome de dolor regional complejo, adictos a los opioides y pacientes oncológicos. Dichos pacientes se beneficiarían de una práctica anestésica IV con AINEs, paracetamol, corticoides, dexmetomidina, ketamina a bajas dosis, lidocaína, sulfato de magnesio, e infiltración con anestésicos locales cuando esté permitido, en lugar de opioides. Según Schug, la ketamina aumenta el tiempo hasta la solicitud del primer analgésico, disminuye el consumo de opioides, mejora la analgesia cuando se combina con opioides, las NVPO, reduce el riesgo de tolerancia/hiperalgesia inducida por opioides y el DAP, especialmente en pacientes con tolerancia a los opioides, además de disminuir la incidencia de DCPQ. Y dichos efectos son más intensos cuando se combina con sulfato de magnesio IV (82). Estos resultados nuevamente coinciden con los obtenidos en este trabajo, en pacientes oncológicas sometidas a cirugía de mama.

Ye *et al.* también en 2017, realizaron un metaanálisis sobre la efectividad y seguridad de la ketamina IV para disminuir el dolor y con ello el consumo de opioides en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica. Incluyeron 5 ECA (212 pacientes), encontrando diferencias significativas con respecto a la disminución del nivel de dolor a favor de la ketamina tanto a las 12 horas ($p = 0.02$), a las 24 horas ($p = 0.017$) como a las 48 horas postoperatorias ($p = 0.014$). El empleo de analgésicos de rescate también disminuyó con el uso de ketamina a las 12 horas ($p = 0.033$), a las 24 horas ($p = 0.25$) y a las 48 horas ($p = 0.15$) (202).

Ese año Kumar *et al.* realizaron una revisión sobre las alternativas existentes para disminuir el consumo de opioides en el perioperatorio, entre las que se encuentra la ketamina IV a bajas dosis. Analizando 39 ECA, en diferentes intervenciones quirúrgicas con 2482 pacientes en total, concluyeron que la ketamina proporcionaba un efecto ahorrador de opioide del 40 %, pero sin resultados concluyentes en cuanto a puntuaciones de dolor (65). Nuestro estudio sin embargo sí muestra beneficios de la ketamina en cuanto a la disminución de las puntuaciones del dolor.

Bolivar *et al.* también en 2017, realizaron una revisión sistemática sobre la administración de ketamina IV perioperatoria y el DAP en pacientes sometidos a resección de tumores sólidos en la que incluyó 5 estudios (244 pacientes). Se observó una disminución del dolor a las 6 y a las 12 horas, pero no a las 24 horas postoperatorias, sin efecto ahorrador de opioides a las 24 horas (203). En nuestro estudio, sin embargo, se obtuvo una diferencia cada vez más marcada, en cuanto a la disminución del DAP con el paso del tiempo.

Por otro lado, Nielsen *et al.* realizaron un estudio para valorar el efecto ahorrador de opioides de la ketamina intraoperatoria IV en cirugía de artrodesis lumbar en pacientes dependientes crónicos de opioides. De 150 pacientes, la mitad recibió un bolo de ketamina 0.5 mg/kg seguido de una infusión a 0.25 mg/kg y la otra placebo (además de perfusión de propofol y remifentanilo). Los pacientes que habían recibido ketamina consumieron menos morfina de rescate que los que habían recibido placebo en las primeras 24 horas, con una diferencia acumulada de 42 mg ($p = 0.001$), sin encontrar diferencias significativas en cuanto al nivel de DAP, sin embargo, a los 6 meses el nivel de dolor que presentaban dichos pacientes fue menor en el grupo ketamina ($p=0.005$). Por otro lado, nivel de sedación postoperatoria también fue significativamente menor en el grupo ketamina a las 6 y 24 horas (144).

Kaur *et al.* también en 2017, realizaron un ECA en 80 pacientes intervenidos de colecistectomía abierta. A la mitad se le administró, previamente a la incisión en la piel, un bolo IV de ketamina 0.2 mg/kg seguido de una infusión de 0.1 mg/kg/h hasta el final de la cirugía. A la otra mitad, se administró el mismo volumen, pero de placebo. Los resultados mostraron una disminución en las puntuaciones de dolor en las primeras 6 horas ($p < 0.05$), mientras que a las 12 y 24 horas no se encontraron diferencias significativas. Concretamente en el grupo ketamina, solo el 12.5 % requirió rescate con morfina, mientras que el 100 % del grupo placebo lo requirió ($p = 0.001$), por lo que el consumo fue significativamente inferior en el grupo ketamina (4.6 ± 1.48 mg vs. 17 ± 1.7 mg) ($p = 0.001$) (204).

En 2018, Friedberg *et al.* demostraron una vez más la utilidad analgésica de asociar ketamina IV al propofol (50 mg previos a la incisión quirúrgica) para evitar el uso de opioides durante cirugía ambulatoria, con buenos resultados, sin observar efectos secundarios propios como alucinaciones (205)

Ese año, Allen *et al.* defendieron la creación de protocolos seguros basados en la evidencia para la administración de perfusiones de ketamina IV como analgésico intraoperatorio en pacientes ambulatorios. Sería necesario tener en cuenta los efectos secundarios para minimizarlos, así como una correcta selección de pacientes que se beneficiarían, formación del personal sanitario, así como una monitorización adecuada (206).

También en 2018, Schwenk *et al.* realizaron otro estudio en defensa de la elaboración de protocolos sobre analgesia multimodal individualizada a cada paciente y tipo de cirugía, con el objetivo de emplear la asociación de diferentes fármacos con diferentes dianas de actuación para así disminuir las dosis y con ello los efectos

secundarios de los opioides. Entre los fármacos recomendados, se encontraba la ketamina IV a dosis intraoperatorias de 0.25 - 0.5 mg/kg en bolo y dosis postoperatorias de 0.25 mg/kg/h en infusión continua (207), tal y como se realizó en nuestro estudio.

En 2018, Juul *et al.* defendieron el poder analgésico de la ketamina IV en fracturas múltiples costales. Nielsen *et al.* asociaron ketamina intraoperatoria IV (bolo preincisional de 0.5 mg/kg seguido de una infusión de 0.25 mg/kg/h) en la artrodesis lumbar obteniendo una disminución de las necesidades de opioides y otros analgésicos, especialmente en pacientes dependientes de opioides, a la vez que mejora el nivel de analgesia a los 6 meses ($p = 0.041$). Tras un año de cirugía, el uso diario de morfina fue significativamente menor en el grupo ketamina, así como el dolor, tanto en reposo como en movimiento, además de una incorporación más temprana a su vida laboral. Stavros *et al.* evaluaron el poder analgésico de la analgesia multimodal (en la que se incluía ketamina IV) frente a la administración única de opioides, en artroplastia de cadera/rodilla, obteniendo resultados satisfactorios para el primer grupo, en términos de complicaciones respiratorias, efectos gastrointestinales o consumo de opioides, además de la reducción de la estancia hospitalaria ($p < 0.05$) (144,146,208–211).

García-Henares *et al.* realizaron una revisión, ese mismo año, en la que incluyeron 12 ECA (413 pacientes sometidos a cirugía mayor y 156 a cirugía menor) sobre el papel de la ketamina IV para prevenir la hiperalgesia inducida por remifentanilo. Esta revisión sistemática muestra que dosis bajas de ketamina (≤ 0.5 mg/kg en bolo IV o ≤ 5 μ g/kg/min para perfusión IV) disminuyen el consumo postoperatorio de morfina y la intensidad del dolor sin aumentar los efectos adversos (212), tal y como mostramos en los resultados obtenidos en el presente trabajo.

También en 2018, Munro *et al.* estudiaron la analgesia multimodal en cirugía ginecológica, en términos de mejoría del DAP y disminución de los efectos adversos relacionados con los opioides (213). Y Halaszynski *et al.* realizaron un ECA en 47 pacientes sometidos a cirugía de trasplante hepático. Los dividió en 3 grupos; el primero con 24 pacientes no recibió ketamina. El segundo con 9 pacientes recibió un bolo de 0.25 mg/kg preincisional seguido de una infusión continua de 100 - 150 μ g/kg/h, y el último grupo con 14 pacientes continuó 72 horas con perfusión de 100 - 150 μ g/kg/h. Con un nivel de significación ($p = 0.04$), los pacientes del último grupo presentaron una puntuación EVA inferior en las primeras 24 y 72. horas. El consumo total acumulado de morfina también fue inferior en los 3 primeros días en el grupo 3 (103 mg respecto a 199 mg del grupo 2 y 1) ($p = 0.035$) (214).

Mulier *et al.* en 2018, publicaron nuevamente un artículo ratificando la disminución del consumo de opioides postoperatorios y la calidad de recuperación anestésicas tras la OFA. Demostraron como en 50 pacientes sometidos a cirugía laparoscópica el consumo de opioides fue menor en el postoperatorio inmediato y la calidad de la recuperación fue mucho mejor con menor puntuación en la escala EVA, menor número de desaturaciones, HTA o NVPO (80).

Una de las revisiones más completas hasta la fecha la realizó la Cochrane en el 2018. Examinó 130 ECA (incluyendo a 8341 pacientes) doble ciego, en adultos sometidos a anestesia general. Dichos ensayos comparaban ketamina IV (4588 pacientes) con placebo, o bien ketamina más un analgésico básico como morfina o AINE (restantes 3753 pacientes). La variable principal fue el consumo de opioide y la intensidad del dolor (en reposo y movimiento) en las primeras 24 y 48 horas. Las secundarias fueron el tiempo hasta la solicitud de rescate analgésico, la hiperalgesia postoperatoria, efectos en el SNC y NVPO. Los tipos de intervención quirúrgica que incluyeron fueron: cirugía del oído, nariz o garganta, exodoncia de cordales, toracotomía, artrodesis lumbar, microdisectomía, reemplazo articular de cadera y rodilla, reparación del ligamento cruciforme anterior, artroscopia de rodilla, mastectomía, hemorroidectomía, cirugía abdominal, prostatectomía radical, cirugía tiroidea, cesárea electiva y cirugía laparoscópica (215).

El bolo inicial de ketamina osciló entre 0.25 - 1 mg/kg y las infusiones de 2 a 5 µg/kg/min. El riesgo de sesgo era bajo, pero el tamaño de los estudios era en la mayoría de los casos escaso (con menos de 50 participantes por brazo de tratamiento), lo cual aumentó la heterogeneidad. Se realizó un análisis no estratificado (sin tener en cuenta el tipo de intervención, dosis o momento de administración de la ketamina).

Los resultados mostraron que con la administración de ketamina el consumo de opioides postoperatorio disminuía un 19 %, encontrando una diferencia de 8 mg en las primeras 24h (IC del 95%: 6 a 9; 19 % de los 42 mg consumidos por los participantes que recibieron placebo, evidencia de calidad moderada; 65 estudios, 4004 participantes) y 13 mg en las primeras 48h (IC del 95 %: 10 a 15; 19 % de los 67 mg con placebo, evidencia de calidad moderada; 37 estudios, 2449 participantes).

En cuanto a la cuantificación del dolor, la revisión de la Cochrane refleja que los pacientes que habían recibido ketamina referían una disminución del dolor del 19 % en reposo, puntuación EVA 5/100 mm con ketamina (IC del 95 %: 4 a 7; 19% menos que 26/100 mm con placebo, evidencia de alta calidad; 82 estudios, 5004 participantes) y de un 14% en movimiento a las 24 h de la intervención quirúrgica, puntuación EVA 6/100

mm con ketamina (14% menos que 42/100 mm con placebo, evidencia de calidad moderada; 29 estudios, 1806 participantes), mientras que a las 48 h las reducciones fueron del 22% en reposo, puntuación EVA 5/100 mm con ketamina (IC del 95 %: 3 a 7; 22% menos que 23/100 mm con reposo, evidencia de alta calidad; 49 estudios, 2962 participantes) y 16 % en movimiento, puntuación EVA 6/100 mm con ketamina, (16 % menos que 37/100 mm con placebo, evidencia de baja calidad; 23 estudios, 1353 participantes).

La Cochrane concluyó en que la ketamina puede ser probablemente más efectiva en las cirugías que causan dolor más moderado o intenso (> 40/100 mm), por lo que insisten en la investigación en cirugías más dolorosas como toracotomías o cirugía de columna.

Con respecto al tiempo hasta la primera solicitud de analgésicos postoperatorios, la ketamina lo sitúa en 54 minutos (IC del 95 %: 37 a 71 minutos, frente a los 39 minutos con placebo; evidencia de calidad moderada; 31 estudios, 1678 participantes).

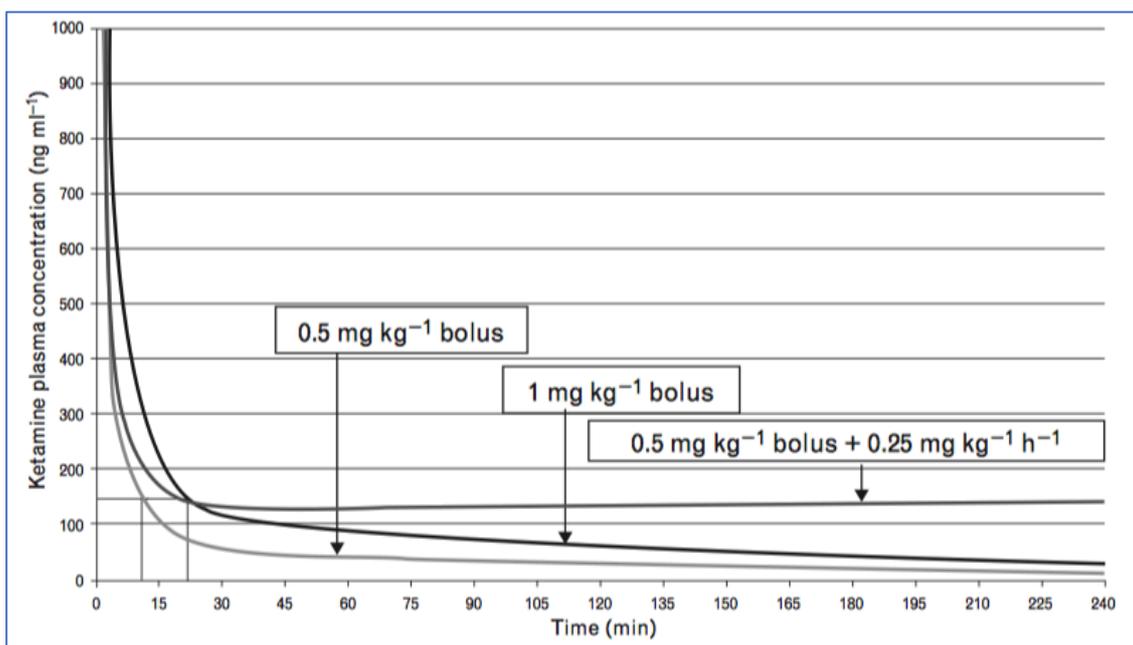
El área de hiperalgesia posoperatoria es inferior 7 cm (IC del 95 % -11,9 a -2,2), con ketamina que con placebo (evidencia de muy baja calidad; siete estudios 333 participantes).

Posteriormente a esta revisión, Ithnin *et al.* en 2019 publicaron un ECA en 90 pacientes sometidos a histerectomía abdominal abierta en el que a 45 de ellos les administraron un bolo de ketamina IV 0.25 mg/kg antes de la incisión quirúrgica, además del mantenimiento anestésico con TCI de remifentanilo y propofol. El consumo acumulado de morfina en 24 horas no difirió entre ambos grupos ($p = 0.055$), sin embargo el grupo al que se le administró ketamina reflejó un despertar más lento ($p = 0.031$) y puntuación del dolor los primeros 15 minutos más baja ($p = 0.036$) (216).

Long *et al.* en 2019, teniendo en cuenta los estudios De Kock y Lin HQ, específicos para cirugía ginecológica mínimamente invasiva, consideraron que la ketamina administrada preoperatoriamente a bajas dosis disminuye el dolor y el consumo de analgésicos postoperatorios, ajustando la dosis necesaria a la intensidad del estímulo quirúrgico (217).

Mion *et al.* realizaron, ese mismo año, una revisión sobre las dosis correctas de la ketamina IV para garantizar una analgesia postoperatoria con éxito, libre de opioides. Se recogieron estudios en los que dosis únicas de ketamina (1 mg/kg) no resultaron beneficiosas ya que, tal y como refleja la siguiente figura, es necesario tener en cuenta que tras la administración de un bolo de 0.5 mg/kg, la concentración de ketamina cae por debajo de 150 ng/ml tras 10 minutos y en 25 minutos tras una dosis en bolo de 1

mg/kg (Figura 26). Como conocemos, la ketamina es un fármaco “dependiente del uso”: bloquea los receptores NMDA cuando ya han sido activados por estímulos nocivos intensos o repetitivos, lo que explica por qué su administración antes de la cirugía no tiene excesivo interés (218). Concluye la revisión con que dosis subanestésicas de ketamina son seguras y tienen cabida dentro de la era de la OFA, en la que sería necesario considerar la infusión continua de ketamina para mantener niveles aceptables.



Se observa como tras un bolo de 0.5 mg/kg de ketamina, la concentración plasmática cae por debajo de 150 ng/ml a los 10 minutos, mientras que tras un bolo de 1 mg/kg, esta concentración se obtiene a los 25 minutos. A diferencia de la administración de una infusión continua de 0.25 mg/kg/h tras de un bolo de 0.5 mg/kg, que proporciona una concentración analgésica estable (alrededor de 150 ng/ml) destinada a obtener analgesia preventiva.

Figura 23: Concentración de ketamina en el tiempo (218).

Siguiendo las recomendaciones de la Cochrane en cuanto a la necesidad de investigación en cirugía mayor, en 2019 los estudios sobre la viabilidad de la OFA en cirugía traumatológica fueron aumentando.

Pan *et al.* realizaron un metaanálisis incluyendo 7 ECA (con 300 pacientes) sometidos a artroscopia de rodilla. La analgesia coadyuvante con ketamina (tanto IV como intraarticular) relevó una disminución de la puntuación del dolor, consumo de

analgésicos y tiempo hasta la demanda del primer analgésico sin aumento de las NVPO, resultados estadísticamente significativos ($p < 0.05$) (219).

El anterior estudio contrasta con el realizado por Tan *et al.* en el mismo año, en 91 pacientes sometidos a artroplastia de rodilla mediante técnica neuroaxial. Durante el intraoperatorio, un grupo de pacientes recibió una infusión intraoperatoria de ketamina a $6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante 75 minutos, mientras que otro grupo recibió placebo. Únicamente se mostraron diferencias significativas entre el dolor presentado el primer y el cuarto día en ambos grupos. Tampoco se observaron diferencias en el consumo de opioides postoperatorios, por lo que los autores concluyen que podría tratarse de un error por infradosificación o asociación con anestesia neuroaxial, ya que anteriores estudios de este tipo de cirugía con anestesia general si mostraron resultados beneficiosos a favor de la ketamina IV (220), como el metaanálisis realizado por Li *et al.* a finales del 2019 en artroplastia total de rodilla. Se incluyeron 6 ECA en los que se administró ketamina IV (a dosis subanestésicas, en bolo y/o perfusión continua) o intraarticular (a $0.25 - 2 \text{ mg}/\text{kg}$), reflejando diferencias significativas a favor de la ketamina en las puntuaciones del dolor y consumo de opioides en las primeras 24 horas (221).

También en 2019, Sahmeddini *et al.* realizaron un estudio en 180 pacientes sometidos a COT en el que pretendían comparar la efectividad en la analgésica postoperatoria de la administración intraoperatoria de lidocaína, ketamina o placebo en pacientes consumidores crónicos de opioides. En la primera hora tras la cirugía el grupo lidocaína registró puntuaciones más bajas de dolor que el grupo ketamina o placebo ($p < 0.001$). El consumo de morfina las primeras 24 horas fue significativamente inferior en el grupo lidocaína, seguido por el grupo ketamina (14.49 ± 26.89 , $16.59 \pm 30.65 \text{ mg}$ respectivamente vs. placebo y 21.72 ± 43.29 , $p < 0.001$) (222).

Kugler *et al.* administraron una infusión de ketamina (a $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) en 61 pacientes de edad avanzada para control analgésico tras fracturas múltiples de costillas, observando una disminución del consumo de morfina en pacientes con una puntuación de la escala Injury Severity Score (ISS) > 15 entre las 12 y las 24 horas tras su administración (211).

Y por último en cirugía traumatológica, Riddell *et al.* realizaron un metaanálisis revisando 20 estudios sobre el poder adyuvante analgésico de la ketamina en cirugía COT, especialmente en cirugía de reemplazo total de la articulación. En dichos estudios los pacientes habían recibido ketamina en bolo IV ($0.1 - 0.5 \text{ mg}/\text{kg}$ antes o durante el procedimiento), en infusión continua (hasta $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ manteniéndolo en algunos casos 48 horas) o ambas opciones. La ketamina disminuyó significativamente el

consumo total de opioides y las puntuaciones de dolor (EVA) a las 24 y 48 horas, retrasando a su vez el tiempo hasta la primera demanda de opioide ($p < 0.05$) (223).

En otro tipo de cirugía mayor, en cirugía cardíaca y también en 2019, Guinot *et al.* realizaron un estudio para demostrar la viabilidad de la OFA (protocolo con dexametasona 0.1mg/kg, ketamina 0.3 - 0.5 mg/kg y lidocaína 1.5 mg/kg) en términos de consumo de analgésicos, especialmente de morfina en las primeras 48 horas, eventos secundarios registrados o la duración de la estancia hospitalaria. El consumo de morfina fue significativamente mayor en el grupo opioide con sufentanilo (15 mg vs. 5 mg) ($p = 0.001$), sin embargo, la puntuación del dolor en las primeras 48 horas y el consumo del resto de analgésicos no opioides fue similar. El tiempo de extubación y la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) fue más corta también para el grupo OFA (3 vs. 5 horas para extubación, $p = 0.001$ y 2 vs. 3 días para estancia en UCI, $p = 0.037$) (83).

Tseng *et al.* también en 2019, realizaron un estudio en 70 pacientes comparando la analgesia IV PCA a base de fentanilo (10 mg/ml) y dosis bajas de ketamina (0.5 mg/ml) frente a la analgesia epidural torácica para el dolor postoracotomía agudo tras una cirugía torácica videoasistida (VATS), ya que ésta última está considerada como la técnica anestésica gold estándar para cirugía torácica. Los resultados confirman la no inferioridad de la técnica con ketamina en cuanto a control analgésico postoperatorio, sin aumento en la incidencia de efectos adversos (224).

Sharp *et al.*, también en 2019, realizaron un estudio sobre el beneficio de la ketamina en cifoplastia. Tras la administración de un bolo único de ketamina (dosis media de 38.7 mg), se observó una disminución significativa del consumo de opioides durante el intraoperatorio. Sin embargo, al no mantener durante la cirugía una concentración estable de ketamina en plasma para garantizar su efecto, el consumo de opioides durante el postoperatorio no disminuyó (225).

El último artículo realizado por Mulier *et al.* en 2019 reafirma los beneficios de la OFA en cirugía ginecológica y de mama. Analizaron 193 cirugías de reconstrucción con colgajo DIEP en el Hospital San Juan de Brujas entre 2014 y 2018, de las cuales a 45 pacientes se les administró el protocolo OFA, mientras que a los 143 restantes una técnica tradicional con opioides, mostrando resultados beneficiosos a favor de la ketamina en términos de menor puntuación en escalas analgésicas, disminución del consumo de opioides, NVPO y con ello mejoría en la recuperación tras la cirugía (81). Los resultados de este artículo coinciden con los obtenidos en el presente trabajo, pero

a diferencia del mismo, la cirugía mamaria se centra en cirugía reconstructiva con colgajo DIEP.

En definitiva, la bibliografía analizada anteriormente avala el efecto analgésico de la ketamina en el DAP. Sin embargo, continua la controversia sobre el momento óptimo de administración de la misma, y la dosis necesaria de inicio y mantenimiento. Los anteriores estudios obtuvieron resultados similares a los observados en el presente trabajo. La ketamina proporciona un efecto analgésico suficiente y seguro en el campo de la cirugía oncológica de mama contrastado de forma parcial o indirecta en otros estudios y corroborado en nuestra tesis doctoral.

5.2 VARIABLES SECUNDARIAS

Con respecto a la medición de las variables secundarias en el presente estudio, se midieron en primer lugar los resultados de las variables demográficas y antropométricas sin encontrar diferencias significativas entre los grupos. A continuación se midieron los diferentes procedimientos quirúrgicos, así como sus tiempos, tanto anestésicos como quirúrgicos.

En 2017 Buchheit *et al.* evaluaron los efectos de ketamina a dosis bajas en el consumo de opioides en 40 pacientes de la UCI sometidos a ventilación mecánica preparados para el destete. Para ello se administró una infusión de 1 - 5 µg/kg/min durante 1.89 días, logrando el destete en una media de 1.44 días. El consumo de opioides fue significativamente menor en el grupo que había recibido ketamina ($p < 0.001$), así como el consumo de vasopresores ($p = 0.019$)(226).

Posteriormente Guinot *et al.* en 2019 evaluaron el tiempo de extubación y la estancia en UCI, que también fue más corta también para el grupo OFA (3 vs. 5 horas para extubación ($p = 0.001$) y 2 vs. 3 días para estancia en UCI ($p = 0.037$)(83).

Si se comparan los resultados del presente trabajo de investigación con el estudio anterior, se podría puntualizar que en nuestro estudio la ketamina no afectó al tiempo de extubación ($p = 0.702$), con respecto a los opioides. Al igual que no se presentaron diferencias significativas, en cuanto al registro de complicaciones en la extubación, en ambos grupos.

En cuanto a la valoración subjetiva de la calidad de la extubación, tanto por el anestesiólogo como por el observador ciego, el resultado fue similar entre ambos grupos. No podemos comparar nuestros resultados porque no hemos encontrado en la bibliografía estudios que reflejen la valoración subjetiva de la extubación ni un baremo que asocie criterios objetivos con la calidad de la extubación. Aunque sea una variable secundaria, creímos que era interesante recoger esta información, porque en ocasiones la adopción o no de una actitud anestésica depende más de la valoración subjetiva de sus resultados que de otros criterios más objetivos.

En nuestra experiencia, una extubación óptima es aquella que transcurre sin incidencias, despertándose el paciente tranquilo y sin dolor. La aparición de complicaciones (laringoespasma, apnea, desaturación), la agitación por dolor o por el

efecto residual de los fármacos hipnóticos y/o analgésicos, los cambios hemodinámicos bruscos y que el paciente muerda el tubo endotraqueal antes y durante la retirada del mismo, son algunas de las posibles causas que podrían empeorar la calidad subjetiva de la extubación, aunque no se ha hallado evidencia al respecto.

Existía la posibilidad de que la administración de ketamina, a pesar de disminuir el DAP empeorase la calidad de la extubación por la aparición de efectos secundarios, pero los resultados no han mostrado diferencias significativas en la calidad de extubación con la administración de ketamina respecto a los opioides.

Con respecto a los procedimientos anestésicos, Bakan *et al.* en 2015 reflejaron la necesidad de administrar dosis mayores de propofol en la OFA ya que según han reflejado diferentes estudios, existe un aumento de episodios hipertensivos y con ello del consumo de fármacos antihipertensivos (227,228).

Respecto al efecto de la ketamina en la CAM del sevoflurano, Hamp *et al.* 2018 registraron la respuesta a la incisión en la piel (movimiento versus no movimiento) y la CAM del sevoflurano se evaluó mediante un método de valoración ascendente y descendente (229). Se compararon dosis de ketamina de 0.5 mg/kg y 1 mg/kg con placebo, seguido de una infusión de 1 mg/kg/h. Los resultados mostraron que la CAM fue mayor en el grupo placebo que en grupos de ketamina a dosis bajas, y ésta a su vez mayor que en grupo ketamina a dosis altas ($p < 0.01$). Por tanto, se demostró la reducción de la CAM del sevoflurano por ketamina. Tampoco la CAM fue recogida como variable en este trabajo, ni era el objetivo de este estudio, por lo que no podemos aportar nuestra experiencia.

En nuestro estudio, sin embargo, ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a la técnica anestésica empleada, es decir, utilizar un hipnótico de mantenimiento como propofol o sevoflurano, fue independiente del grupo al que perteneciera el paciente en el estudio, ya que no se alcanzaron diferencias significativas entre ambos grupos ($p > 0.05$). Sin embargo, no se ha reflejado la cantidad exacta de hipnótico que ha requerido cada paciente para poder objetivar si en nuestra experiencia la ketamina requiere aumentar el consumo de propofol, pero sí que se han registrado los 2 casos en los que fue necesario añadir fármacos antihipertensivos, como es el sulfato de magnesio, dentro del grupo ketamina y sevoflurano.

Con respecto a los corticoides, el grupo ketamina lo empleó con mayor frecuencia que el grupo opioide. A pesar de que en este estudio se han administrado

única y exclusivamente con el objetivo de disminuir el riesgo de aparición de NVPO en este tipo de pacientes, los corticoides se han incluido dentro de numerosos protocolos OFA (como el de Mulier *et al.*) y puede actuar como factor de confusión respecto a la variable principal, el DAP. Por ello se realizó un modelo multivariante para determinar la influencia que tenían los corticoides en el DAP, descartando esa asociación en nuestro estudio.

Con respecto a la administración de ketamina y las NVPO, Subramaniam *et al.* en 2004 (109) obtuvieron menor incidencia en el grupo al que se administró ketamina (18 % frente al 27 % del control), sin embargo en nuestro estudio dichos resultados no fueron significativos. Por el contrario, Roberts *et al.* en 2005 encontraron un aumento de NVPO relacionado con la dosis, por lo que reducir a la mitad la dosis de opioide disminuía la incidencia en un 20 % para las náuseas y el 10 % para los vómitos (230).

La triple profilaxis con ondansetrón, dexametasona y droperidol disminuye las NVPO, sin embargo, la OFA es mucho más eficaz, tal y como señalaban Ziemann-Gimmel *et al.* en 2013, cuando incluyeron la ketamina en la analgesia multimodal para disminuir las necesidades de opioides en cirugía bariátrica laparoscópica (bypass gástrico en Y de Roux) en 60 pacientes (respecto a 59 con opioides). La gravedad de las NVPO se evaluó según la escala Likert (ausencia, leve, moderado y severo). Como resultado, se observó una disminución de la aparición y severidad de las NVPO de hasta un 46.4% en comparación con el grupo opioides, incluso recibiendo triple profilaxis (90).

En todos los estudios publicados por Mulier *et al.* sobre la OFA, se obtuvo una reducción en la incidencia de las NVPO, en mayor o menor grado, apoyando los resultados de los estudios previos sin opioides (77–81,201) .

En la última revisión de la Cochrane del 2018, se analizó la influencia de la ketamina en las NVPO (215). Éstas se presentaron en menor porcentaje en los pacientes que habían recibido ketamina (23 % con respecto al 27 % con placebo) (CR 0,88; IC del 95 %: 0,81 a 0,96; el número necesario a tratar para prevenir un episodio de NVPO con la administración de ketamina IV perioperatoria fue de 24; IC del 95 %: 16 a 54; evidencia de alta calidad; 95 estudios, 5965 participantes). Sin embargo, el tamaño del efecto fue más pequeño que el informado previamente por otros trabajos como el de Bell *et al.* en 2006, Smith *et al.* en 2008 y Laskowski *et al.* en 2011 (104,107,231).

Nuevamente en 2019 Pan *et al.* obtuvieron beneficios analgésicos de la ketamina sin aumentar la incidencia de la NVPO, con resultados estadísticamente significativos ($p < 0.05$) (219).

En nuestro estudio no se observó una diferencia significativa entre grupos, en cuanto a las NVPO, ni en el postoperatorio inmediato ($p = 0.239$), ni durante su estancia en la Unidad de Reanimación ($p = 0.688$). Basándose en nuestros resultados, recibir opioides o ketamina durante el intraoperatorio no condiciona la aparición de NVPO.

De todos los efectos secundarios atribuibles a los opioides, la depresión respiratoria es la más que preocupa a los anestesiólogos, especialmente cuando sucede fuera del ámbito de monitorización y vigilancia intensiva (232). Una complicación asociada es la debilidad del músculo faríngeo, que contribuye a la aparición de un patrón obstructivo, especialmente comprometedor en pacientes obesos y SAHS (78,233,234) tal y como reflejan los estudios publicados por Mulier *et al.* (79,201).

La endoscopia del sueño inducida por fármacos (Drug Induced Sleep Endoscopy, conocida por sus siglas en inglés, DISE) se utiliza para determinar la necesidad de intervención quirúrgica en los pacientes SAHS. Los efectos de la anestesia en la vía aérea superior son poco conocidos, por ello Ehsan *et al.* en 2016 revisaron la literatura sobre los efectos de los agentes anestésicos en ella. La ketamina tiene efecto mínimo sobre el impulso respiratorio central y es un relajante bronquial del músculo liso. Este efecto puede atribuirse a su acción farmacológica inductora del sueño, que a diferencia de los anestésicos GABAérgicos como el pentobarbital, propofol y benzodiacepinas, no compromete la vía aérea (56).

Cozowicz *et al.* en 2019 realizaron un estudio con analgesia multimodal (empleo de más de 2 fármacos diferentes a los opioides) en pacientes SAHS sometidos a artroplastia de extremidad inferior. Los resultados fueron beneficiosos, en términos de disminución del consumo de opioides en un 14.9 % respecto a la analgesia única con opioides. Las complicaciones gastrointestinales también disminuyeron significativamente (OR 0.65, IC 0,53; 0,78), la necesidad de ventilación mecánica (OR 0,23; IC 0,16; 0,32) y la necesidad de ingreso en cuidados críticos (OR 0,60; IC 0,48; 0,75), todos $p < 0,0001$ (235).

Ese año Aronsohn realizó un estudio en cirugía bariátrica en pacientes con respiración alterada durante el sueño. Se realizó una OFA con un bolo inicial de ketamina a 5 mg/kg seguido de una infusión continua de 5 μ g/kg/min asociada a una perfusión de propofol. Los resultados mostraron una puntuación de Aldrete de 10 en 45

minutos y una deambulaci3n sin ayuda en 90 minutos. No se presentaron episodios de hipoxia ($SpO_2 < 93 \%$), ni obstrucci3n de las v3as respiratorias o apnea en la sala de recuperaci3n postanest3sica. Adem3s fueron dados de alta del hospital a la ma1ana siguiente. Y tal y como apoya la literatura anterior, la ketamina es especialmente 3til para el tratamiento del dolor agudo, especialmente en pacientes con riesgo de sufrir eventos relacionados con la administraci3n de opioides (236,237).

En nuestro estudio no se observ3 una incidencia mayor de desaturaci3n en los pacientes a los que se le hab3a administrado opioides o ketamina, puesto que ambos grupos presentaron resultados similares, sin nivel de significaci3n tanto tras la extubaci3n inmediata como durante su estancia en Reanimaci3n ($p = 0.822$). Las complicaciones encontradas durante la extubaci3n, fueron m3nimas e independientes del grupo al que pertenecieran los pacientes.

En cuanto a la estabilidad hemodin3mica, se1alar que uno de los principales beneficios del uso de opioides sint3ticos es que proporcionan una buena estabilidad hemodin3mica cuando se administra a dosis bajas e intermedias durante el intraoperatorio. Esa caracter3stica permiti3 que su uso se expandiera en los 3ltimos a1os, ya que la hemodin3mica interfiere en los resultados postoperatorios y la inestabilidad aumenta la comorbilidad (238,239).

El primer estudio que analizaba la estabilidad hemodin3mica de la ketamina asociada a propofol, respecto a la cl3sica asociaci3n propofol-fentanilo, fue en 1991 por Guit *et al.* (169). La media de PAD en los pacientes con propofol-ketamina fue estad3sticamente significativa m3s alta que la observada en pacientes con propofol-fentanilo.

Nuestro estudio apoya el metaan3lisis realizado por Forget *et al.* en 2018 en el que analizaron la estabilidad hemodin3mica con dosis subanest3sicas de ketamina ($\leq 0.5 \text{ mg/kg}$) y magnesio ($\leq 50 \text{ mg/kg}$) frente a la anestesia con opioides. Los resultados no mostraron un efecto significativo de la ketamina sobre la FC ($p = 0.53$) pero si que redujo significativamente la variabilidad de la TA (-8.4 mmHg , $p < 0.001$) respecto al placebo. El magnesio por otro lado, reduci3 la variabilidad de la FC (-3.7 lpm , $p = 0.01$) sin afectar significativamente a la TA ($p = 0.29$) (66).

Por otro lado la ketamina aumenta el tono vascular al inducir la liberaci3n de catecolaminas; sin embargo, tambi3n puede inducir vasodilataci3n de peque1as arterias, actuando como bloqueador de los canales de Ca^{+2} (240,241). Por lo tanto, es posible que a las dosis subanest3sicas que se emplean en los estudios del metaan3lisis,

los efectos simpaticomiméticos de la ketamina sean muy sutiles, predominando su efecto sobre los pequeños vasos.

Se concluye por tanto que la ketamina y el magnesio reducen la variabilidad hemodinámica durante la cirugía y pueden considerarse complementarios no solo para el control del dolor sino también para proporcionar estabilidad hemodinámica durante el acto anestésico. Los estudios mencionados anteriormente apoyan el uso de esos fármacos, ya que cualquier estrategia orientada a reducir o abolir el uso de opioides debe minimizar la respuesta simpática provocada por el estrés quirúrgico para no aumentar la comorbilidad.

Teniendo en cuenta a todos los pacientes que participaron en el presente trabajo se observó una media de FC durante el intraoperatorio (como valor absoluto) mayor en el grupo de pacientes al que se le había administrado ketamina, y una media de FC inferior en el grupo opioides ($p = 0.033$), pese a que dichas medias era similares a los valores medios que presentaban previamente a su administración. Aún así, ambas medias se encontraban dentro de los valores normales de frecuencia cardíaca (entre 60 y 100 lpm) en la mayoría de los pacientes. Únicamente se administró sulfato de magnesio en dos casos del grupo ketamina, en pacientes que presentaban taquicardia intraoperatoria (> 100 lpm), obteniendo resultados positivos en cuanto a disminución de la misma.

Si analizamos las variaciones hemodinámicas dentro de cada grupo para observar la tendencia del fármaco administrado, observamos cómo en el grupo opioides la PAS, PAD y FC pese a que se mantienen en el rango de la normalidad, son significativamente inferiores tras la administración del opioides en el intraoperatorio ($p = 0.005$, $p = 0.033$ y $p = 0.024$ respectivamente), y esa diferencia se mantiene con la PAS durante su estancia en la Unidad de Reanimación si se compara con la media presentada en la Premedicación ($p = 0.019$)

Con la ketamina, sin embargo, no se alcanzan diferencias significativas tras el empleo de la misma en quirófano, pero sí que se observa una disminución de la PAD significativa ($p = 0.006$), tras la cirugía, en la Unidad de Reanimación. Al igual que una disminución de la PAS y PAD en Reanimación, si se compara con la presentada en la Premedicación ($p = 0.018$ y $p = 0.001$).

Se puede concluir, por tanto, que ambas opciones analgésicas proporcionan seguridad y estabilidad hemodinámica durante todo el perioperatorio, al no alcanzar variaciones mayores al 30 % respecto a sus valores basales.

Recientemente se han publicado trabajos asociando un agente agonista de los receptores α -2-adrenérgicos como la dexmedetomidina a la OFA para garantizar la estabilidad hemodinámica. Un metaanálisis en cirugía cardíaca señaló recientemente que la dexmedetomidina proporcionaba buena estabilidad hemodinámica durante la cirugía con menos tendencia a la taquicardia e hipertensión arterial (242). Además los estudios sugieren un efecto positivo sobre la fibrilación auricular, con una disminución del tiempo de extubación y de su estancia en UCI (243,244).

Aunque no usamos dexmedetomidina en nuestro estudio porque no está disponible en nuestro medio, el uso de un agente α -2 puede tener varias ventajas. Además, la combinación de dexmedetomidina y lidocaína proporciona mayor alivio del dolor postoperatorio que el uso de cada agente por separado (245). Según la literatura, la combinación de lidocaína y dexmedetomidina debería mejorar la estabilidad hemodinámica y disminuir la necesidad de agentes antihipertensivos, por lo que podría haber sido beneficioso haberla empleado en nuestro trabajo para garantizar la estabilidad hemodinámica.

Por otro lado, los β -bloqueantes de acción corta como el esmolol cuentan con propiedades antinociceptivas y también pueden ayudar a complementar la analgesia multimodal (246).

Loskutov *et al.* en 2019, realizaron un estudio en 36 pacientes sometidos a cirugía de bypass coronario. La inducción se realizó con niveles bajos de opioides (fentanilo 1 - 1.5 μ g/kg), ketamina (0.5 mg/kg), sulfato de magnesio (30 mg/kg) y lidocaína (1 mg/kg) seguido de una infusión de ketamina (1.5 - 2 mg/kg/h). El mantenimiento se realizó con sevoflurano y fentanilo (1.09 ± 0.03 μ g/kg/h). Como resultados observó que dicha anestesia multimodal baja en opioides proporciona un efecto analgésico adecuado durante la intervención quirúrgica, aumentó el índice de perfusión periférica, (normalmente causado por vasodilatación en anestesia con opioides que requiere el uso de pequeñas dosis de norepinefrina durante la anestesia), y sin efecto sobre la dinámica de las enzimas cardiospecíficas. No se observó imágenes de daño agudo en el ECG, lo que indica la ausencia de efecto coronario – constrictivo. Por lo tanto se propone como una alternativa segura con respecto a las altas dosis de analgésicos narcóticos en este tipo de cirugía cardíacas (247).

Antes de los años 60 era necesario el empleo de dosis altas de hipnóticos, con su consiguiente repercusión hemodinámica para lograr un buen plano anestésico. La aparición de los opioides por tanto supuso una revolución, ya que proporcionan una analgesia óptima a la vez que permiten mantener la estabilidad hemodinámica al

interferir suprimiendo el sistema simpático, dando lugar a lo que se conoce como anestesia balanceada. Sin embargo, ya hace más de 20 años que Paul Janssens (fundador de Janssens Pharmaceuticals e inventor de los opioides sintéticos) advirtió que el empleo de los mismos a dosis altas, tenía riesgo de provocar adicción, inmunosupresión y otros efectos desconocidos a largo plazo. Las reacciones adversas a los opioides más son la depresión respiratoria, prurito, náuseas y vómitos, obstrucción intestinal, estreñimiento, retención urinaria, tolerancia por hipersensibilización e hiperalgesia inmediata pudiendo evolucionar a síndrome de dolor crónico o los trastornos del sueño (248).

Con respecto a los efectos adversos del SNC, según el estudio realizado por Subramaniam *et al.* en 2004, la prevalencia de eventos adversos del SNC fue superior en los pacientes a los que se les había administrado ketamina (9 % con ketamina y 5 % en el grupo de control). Resultados similares a los recogidos por Laskowski *et al.* en 2011, en los que no se observó una incidencia mayor de eventos adversos del SNC con el uso de ketamina (107).

Sin embargo, la Cochrane en su revisión del 2018 registró 52 estudios con efectos adversos, y 53 sin ellos. En total 187/3614 participantes (5 %) recibieron ketamina y 122/2924 (4 %) que recibieron tratamiento de control experimentaron un evento adverso (CR 1,2; IC del 95 %: 0,95 a 1,4; evidencia de alta calidad; 105 estudios, 6538 participantes) (215). No fue posible incluir un estudio grande (672 participantes) reciente de los efectos de la ketamina en el delirio postoperatorio debido a que las técnicas anestésicas no estaban estandarizadas (249). El delirio fue el resultado primario, y el estudio no reveló ninguna diferencia entre la ketamina administrada en dosis en bolo de 0,5 mg/kg y 1,0 mg/kg y el placebo (19 % para la ketamina y el placebo) resultados similares a los obtenidos en esta tesis doctoral.

Mashour *et al.* en 2018 realizaron un estudio con ketamina intraoperatoria (0.5 mg/kg a 1 mg/kg) en pacientes mayores de 60 años sometidos a cirugía mayor para la prevención de los síntomas depresivos tras una intervención quirúrgica, en el cual realizaron una serie de cuestionarios para valorar los síntomas, pero no encontraron diferencias significativas respecto al grupo que recibió placebo (249,250).

Wang *et al.* en 2019 investigaron el componente afectivo que acompaña a dosis subanestésicas de ketamina (< 0.4 mg/kg) en cirugía bariátrica. Mostraban que tras la administración de 0.1 - 0.75 mg/kg podían aparecer efectos antidepresivos a las pocas horas, que se mantienen una semana. Diferentes hipótesis defienden el papel de un metabolito de la ketamina en la modulación de receptores cerebrales en algunas áreas

en concreto (251). Y no es el primer estudio al respecto, puesto que Kudoh *et al.* en 2002 y Jiang *et al.* en 2016 ya informaron que dosis > 4 mg/kg de ketamina intraoperatorias mejoraron el estado de ánimo deprimido además de aliviar el dolor postoperatorio en pacientes deprimidos tras COT (252,253).

Respecto a las alteraciones de la conciencia, en nuestro estudio no se evidenciaron diferencias significativas en cuanto a su aparición con respecto al empleo de ketamina u opioides en cirugía oncológica de mama ($p = 0.472$). Tampoco la incidencia de ansiedad estaba ligada a la práctica anestésica ($p = 0.130$).

Conocido es el efecto de los opioides en la retención urinaria postoperatoria (248). Por el contrario, se ha demostrado que la ketamina posee un efecto beneficioso que podrían ser relevante, pero que no se ha incluido en nuestro estudio, en el malestar vesical tras el sondaje urinario. Khajavi. *et al.* en 2019 realizaron un estudio en 119 pacientes sometidos a cirugía lumbar demostrando la eficacia de la ketamina intraoperatoria (0.5 mg/kg) junto al haloperidol (0.04 mg/kg) frente a la petidina (0.5 mg/kg) con haloperidol o SSF antes del sondaje vesical, en la prevención del malestar vesical relacionado con la sonda vesical que presentan muchos pacientes en el postoperatorio. El grupo ketamina experimentó dolor en el 17.9 % de los casos, frente al 52.5 % del grupo petidina o el 55 % en el grupo SSF. La intensidad del malestar fue menor en el grupo ketamina a la 1 y a las 6 horas tras la cirugía ($p < 0.007$), sin apreciar diferencias significativas a las 24 horas (254).

Por otro lado, la enfermedad metastásica es la principal causa de muerte relacionada con el cáncer. La evidencia disponible sugiere que los agentes anestésicos tienen efectos a corto plazo en la inmunidad del huésped, y no existe todavía ninguna evidencia certera que sugiera cual es la técnica anestésica asociada a mejores resultados en pacientes oncológicos (117).

Se sabe que la cirugía es el tratamiento más efectivo para el cáncer, pero se suele asociar a liberación sistémica de células tumorales. La respuesta al trauma quirúrgico depende en gran medida de factores específicos (tipo de tumor, localización, edad, estado previo, genotipo, exposición a factores predisponentes, etc.), pero datos *in vitro* y modelos en animales sugieren que son tres los factores fundamentales que se asocian a esta alteración inmunológica en cirugía oncológica: la respuesta a la lesión del tejido, la anestesia general y la analgesia con opioides (255).

Se ha evidenciado que el dolor se asocia a una supervivencia menor en el cáncer de pulmón, independientemente de otros factores. Las células cancerígenas expresan

receptores opioides, los opioides promueven la angiogénesis, crecimiento tumoral y metástasis, disminuyendo así la supervivencia en modelos animales. Por ello, Zylla *et al.* en 2014 examinaron retrospectivamente la influencia de los requerimientos de opioides en 209 pacientes. Los resultados reflejaron que el dolor intenso antes del inicio de la quimioterapia se asociaba a una supervivencia más corta ($p = 0.035$). Los pacientes con dolor leve o sin dolor y que requirieron menos de 5 mg de morfina al día presentaron 12 meses más de media de supervivencia que los que requirieron más opioides, experimentaron más dolor o ambos (18 en comparación con 4.2 - 7.7 meses, $p \leq 0.002$). Por lo tanto, si bien el dolor influye negativamente en la supervivencia, el control del mismo con opioides no parece mejorarla (256).

Las intervenciones perioperatorias pueden afectar a la diseminación o recurrencia del cáncer gracias a su repercusión en la respuesta inmune, respuesta al estrés o la modulación neuroendocrina del paciente. Por ello están en marcha estudios prospectivos controlados y aleatorizados para determinar cómo influyen cada uno de los fármacos administrados durante la anestesia en el cáncer (118,119).

Los pacientes oncológicos pueden mejorar su supervivencia cuando no se utilizan opioides durante la cirugía, aunque son necesarios más estudios para confirmar este dato (121), y así lo corroboraron Wigmore *et al.* en 2016 realizando una revisión sobre los efectos de los opioides en la progresión tumoral, metástasis o recurrencia del mismo. Existe evidencia de que los opioides afectan la función del sistema inmune, la angiogénesis, la apoptosis y la invasión de una manera potencialmente perjudicial (257). Sin embargo, igual que publicaron Kim *et al.* en 2017, se requieren ensayos prospectivos aleatorizados, como los que ya se encuentran en marcha, ya que hasta entonces no existirá suficiente evidencia para recomendar cualquier cambio en la práctica clínica actual (258). Los opioides han demostrado que deprimen el sistema inmune en animales y cultivos celulares, pero tal efecto no ha sido probado aún en un entorno quirúrgico in vivo (259), por lo que siguen desempeñando un papel importante en el periodo perioperatorio de pacientes que son intervenidos de cirugía oncológica, además de ser el “*gold estándar*” en dolor oncológico.

El temor a la repercusión de los opioides en la cirugía oncológica fue la idea motora para la elaboración de la presente tesis doctoral. Obviamente no se conoce con certeza la relación entre opioides y recurrencia del cáncer, pero sí que sería interesante contar con un plan anestésico alternativo al uso de los mismos, como el que se propone en el presente trabajo, de cara a los futuros resultados esperados sobre estudios que se encuentran ya iniciados.

Para concluir, esta tesis nos ha planteado preguntas adicionales que pueden abrir otras líneas de investigación. Sería conveniente realizar un estudio aleatorizado con diferentes dosis de ketamina IV y con diferentes coadyuvantes en pacientes sometidos a cirugía oncológica de mama, y determinar cuál es la dosis idónea valorando el riesgo-beneficio con el objetivo de disminuir el DAP. Al igual que sería oportuno diseñar un trabajo específico para estudiar la duración de la analgesia con ketamina sobre el DAP, así como valorar la incidencia de dolor crónico postmastectomía tras la administración de la misma.

5.3 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente estudio presenta las limitaciones propias de los estudios observacionales, ya que al no poder controlar ciertas variables independientes ni distribuir a los pacientes aleatoriamente entre los grupos, cabe la posibilidad de registrar sesgos. Para evitar esta potencial limitación, se ha verificado que los grupos sean homogéneos y se ha utilizado el análisis multivariante. En todo momento se ha realizado el procedimiento anestésico reflejado en la metodología, acorde con la práctica clínica habitual en anestesiología, respetando así mismo los criterios del anesthesiólogo responsable.

Sin embargo, pese a que los diferentes anesthesiólogos que han participado en el estudio han seguido dicho procedimiento, es posible que existan diferencias sutiles en la técnica anestésica que resultan imposibles de medir y que podrían repercutir en el dolor postoperatorio.

Cabe la posibilidad de que no se hayan recogido variables que pudieran tener influencia en el dolor postoperatorio, pese a que dicho riesgo se ha intentado minimizar al máximo realizando una revisión bibliográfica extensa en incluyendo en nuestro estudio todas las variables que han demostrado tener repercusión en el dolor postoperatorio y teóricamente, las que pudiesen tenerlo.

En nuestro estudio, ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a la técnica anestésica empleada, es decir, utilizar un hipnótico de mantenimiento como propofol o sevoflurano, fue independiente del grupo al que perteneciera el paciente en el estudio, ya que no se alcanzaron diferencias significativas entre ambos grupos ($p > 0.05$). Sin embargo, no se ha reflejado la cantidad exacta de hipnótico que ha requerido cada paciente para poder objetivar si en nuestra experiencia la ketamina requiere aumentar el consumo de propofol o sevoflurano, pero sí que se han registrado los 2 casos en los que, según la hoja de recogida de datos, fue necesario añadir fármacos antihipertensivos dentro del grupo ketamina.

Otra limitación de nuestro estudio sería la evaluación del dolor mediante la aplicación de la NRS en la Unidad de Reanimación por más de un enfermero, en cada grupo de paciente. Pese a tratarse de una escala validada, se trata de una escala subjetiva en la que el grado de confianza en la relación enfermero-paciente podría influir en los resultados expresados.

6. CONCLUSIONES

1. La administración de ketamina IV durante el intraoperatorio, a dosis de 0.25 mg/kg según el peso ideal seguida de una perfusión continua IV de entre 2 - 10 µg/kg/min, es más efectiva que la administración de opioides para la prevención de la aparición de DAP en cirugía oncológica mamaria.
2. La administración de ketamina disminuye la probabilidad de padecer DAP a los 10, 60 y 90 minutos durante la estancia en la Unidad de Reanimación, en un 83.1 %, 78.8 % y 82.4 % respectivamente, comparada con la observada cuando se han recibido opioides intraoperatorios como base analgésica.
3. Ese porcentaje continúa elevándose a las 24 horas de la intervención; el haber recibido ketamina en lugar de opioides como analgesia intraoperatoria, disminuye la probabilidad de presentar DAP en un 97.3 % a las 24 horas de la cirugía.
4. La administración de ketamina también influye en la intensidad del DAP, presentando una puntuación promedia de dolor -cuantificada mediante la aplicación de la NRS- menor que en el grupo al que se le administran opioides, a los 10, 60 y 90 minutos, y tras 24 horas de la intervención quirúrgica.
5. La necesidad de rescates analgésicos en la planta de hospitalización se observa con mayor frecuencia en los pacientes que han recibido analgesia intraoperatoria con opioides en lugar de ketamina.
6. Cuanto menor IMC a los 10 minutos de la extubación y menor la edad a las 24 horas de la intervención, mayor es la probabilidad de presentar DAP.
7. La ketamina a las dosis mencionadas anteriormente permite mantener estabilidad hemodinámica durante la cirugía.
8. La ketamina ha demostrado una vez más ser un fármaco seguro en pacientes sometidos a cirugía oncológica de mama.

7. ANEXOS

ANEXO 1

HOJA INFORMATIVA PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Objetivo

El objetivo del estudio es comprobar la eficacia de una medicación de uso habitual en anestesia (ketamina) sobre el dolor postoperatorio de los pacientes intervenidos de cirugía oncológica mamaria.

Participación voluntaria

Usted es completamente libre de elegir participar o no en el estudio, y su decisión no influirá en la atención médica que recibirá, que será idéntica en cualquier caso.

Beneficios y riesgos esperados

Usted no obtendrá ningún beneficio directo de su participación en el estudio.

Al igual que todos los fármacos, la ketamina puede producir efectos adversos, siendo los más frecuentes la hipertensión, o reacciones poco frecuentes como la alergia al fármaco. En muy raras ocasiones alterará el ritmo. En ningún caso se modificará la técnica anestésica prevista por el anesthesiólogo responsable por la inclusión en este estudio.

Confidencialidad

Si usted decide participar en este estudio, debe saber que serán utilizados algunos datos sobre su salud, los cuales serán incorporados a una base de datos informatizada sin su nombre.

Sus documentos médicos podrán ser revisados por personas dependientes de las Autoridades Sanitarias, miembros de comités éticos independientes y otras personas designadas por ley para comprobar que el estudio se está llevando a cabo correctamente.

Sus datos serán objeto de un tratamiento dissociado, de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable. Todos sus datos se mantendrán estrictamente confidenciales y exclusivamente su médico conocerá su identidad. Ningún dato personal que permita su identificación será accesible a ninguna persona que no sea su médico, ni podrán ser divulgados por ningún medio, conservando en todo momento la confidencialidad médico-paciente. Durante la realización del estudio, usted podrá en todo momento ejercer su derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición a sus datos ante el investigador, tal como establecen el Real Decreto 1720/2007 y Ley Orgánica de Protección de datos de carácter Personal 15/1999.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Prevención del dolor postoperatorio en cirugía oncológica de mama: comparación de MORFINA versus KETAMINA como analgesia intraoperatoria”.

Yo, _____ (Nombre y apellidos del paciente)

Declaro bajo mi responsabilidad que:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- Comprendo los objetivos del estudio, así como las condiciones en las que se llevará a cabo.

He hablado con el Dr/a _____

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que ello repercuta en mis cuidados médicos posteriores.

Por todo ello, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio, y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma paciente: _____ Firma investigador/a: _____

En Cartagena, a ____ de _____ de 20__

REVOCACIÓN (el paciente)

Yo, D^o/D^a _____ con D.N.I. _____, revoco este consentimiento firmado anteriormente en fecha de .../...../..... y expreso mi deseo de no proseguir con el procedimiento, asumiendo toda la responsabilidad y posibles consecuencias que esta decisión pusiera conllevar.

Fdo:

En Cartagena, a ____ de _____ de 20__

ANEXO 2**PEGATINA N.H.C Caso Número:****Grupo: Opioides (T1) Ketamina (T2)** **Fecha:/...../.....****DATOS DEL PACIENTE**

Edad: Sexo: ASA:

Peso: (kg) Altura: (metros) IMC:

Peso ideal (altura en cm – 100 en hombres o 105 en mujeres):

Fumador de: NO SI

TA Sistólica en preanestesia: / mmHg

Frecuencia cardíaca en preanestesia: lpm

DATOS DE LA CIRUGÍA Y TIEMPOS

Nombre de la intervención quirúrgica:

Estadio tumoral:

Linfadenectomía radical: NO SI BSGC: NO SIRadioterapia previa NO SI Quimioterapia previa: NO SI

Hora de BNM	Hora de incisión qx	Hora de administración analgesia	Hora cierre qx	Hora de extubación

Tiempo de cirugía: minutos (desde incisión hasta el cierre)

Tiempo desde fin de la analgesia hasta extubación:

Tiempo total de anestesia:

DATOS INTRAOPERATORIOSFC basal: lpm TA basal: / mmHg SatO₂ basal: %Administración de benzodiazepinas en Premedicación: NO SI

En caso afirmativo, ¿Qué cantidad?

Hipnótico de mantenimiento: Propofol / SevofluranoAnalgesia en la inducción y dosis: Fentanilo (1-2 µg/kg) / ketamina (0.25 µg/kg)

Analgesia de mantenimiento:

 a) Remifentanilo

(0.01-0.3 µg/kg/min)

c) Perfusión ketamina

(2-10 µg/kg/min)

Analgesia intraoperatoria (Redondee los fármacos usados):

Paracetamol/Nolotil/Enantyum/ Ranitidina/Ondasetrón/Droperidol.

Uso de corticoides: NO / SI

FC previa a bolo inicial de ketamina/fentanilo: lpm

TA previa a la ketamina/fentanilo: / mmHg

SatO₂ previa a la ketamina/ fentanilo: %

DATOS POSTOPERATORIO INMEDIATO

Dolor a la extubación: NO SI

Complicaciones durante la extubación: NO / SI

Náuseas/ vómitos en el postoperatorio inmediato: NO / SI

Desaturación en el postoperatorio (< 90 %): NO / SI

Disminución del nivel de conciencia: NO / SI

Calidad de la extubación y despertar: a) Excelente b) Buena c) Regular d) Mala

DATOS DE REANIMACIÓN

Dolor a su llegada a Reanimación (10 min): NO / SI y NRS 1-10:

Desaturaciones (< 90 %): NO SI

Náuseas/ vómitos: NO / SI

FC durante su estancia: lpm

TA durante su estancia: / mmHg

Dolor a los 60 min de su llegada a Reanimación: NO SI. NRS 1-10:

Dolor a los 90 min de su llegada a Reanimación: NO SI. NRS 1-10:

Alteraciones del nivel de conciencia: NO / SI

Alteraciones psicológicas: NO / SI ¿Cuáles? _____

Otros efectos observados: NO / SI ¿Cuáles? _____

Necesidad de rescates por dolor: NO / SI

En caso afirmativo, ¿dosis y frecuencia? _____

Otros efectos observados: NO SI ¿Cuáles? _____

PRIMER DÍA TRAS CIRUGÍA:

Dolor en planta de Hospitalización: NO / SI NRS 1-10:

Necesidad de rescates analgésicos NO / SI

En caso afirmativo, ¿tipo de analgésico y dosis?

ANEXO 3**DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

D^a Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M^a del Rosell, Áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud

CERTIFICA QUE,

1º En reunión celebrada del día 27/06/17, acta nº 06/17 ha evaluado la propuesta del Promotor/investigador referida al estudio:

Tipo de estudio: **Trabajo de Investigación**

Cod. Protocolo	Nº EudraCT
OvsK01	No aplica
Prevención del dolor agudo postoperatorio en cirugía oncológica de mama: comparación de OPIODES versus KETAMINA como analgesia intraoperatoria	

Evaluando los aspectos del estudio requeridos por la legislación vigente:

- La realización del estudio en el Área II de salud es pertinente.
- El estudio cumple con los requisitos reglamentarios correspondientes al tipo de estudio.
- El diseño del estudio es adecuado para obtener las conclusiones objetivo del mismo.
- Los criterios de selección y retirada de los sujetos están indicados y son adecuados.
- Requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación a los objetivos del estudio y justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad de los investigadores y los medios disponibles apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El grupo control ha sido adecuadamente elegido y es correcto.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.
- Cumplimiento de los preceptos éticos formulados en la orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones.

En base a lo expuesto este comité emite el siguiente dictamen:

INFORME FAVORABLE

Investigador y Centros:

• **D^a Mirian López Segura**

Lo que firmo en Cartagena, 30 de junio de 2017.

Fdo.: D^a Laly Gómez Sannicolás

1º EN reunión celebrada del día 27/06/17, acta nº 06/17 se decidió emitir el informe correspondiente al proyecto de Investigación anteriormente referido.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en las legislaciones vigentes:

-RD 223/2004 (regulación de Ensayos Clínicos con medicamentos) - Orden SAS 3470/2009 (Directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, para que la decisión del CEIC sea válida.

3º El CEIC "H. S. M. del Rosell", tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)

4º La composición actual del CEIC que ha evaluado la propuesta fue la siguiente:

Presidente:	D. A. Javier Trujillo Santos	Médico Adjunto Medicina Interna/Infecciosa.
Vicepresidente:	D. José Valverde Molina.	Jefe Sección, 5ª Pediatría HULAMM Área VIII)
Secretaria:	Dª Laly Gómez Sannicolás,	Secretaría Unidad Investigación.
Vocales:	D. José M. Bueno Ortiz,	Médico Adjunto Centro de Salud de Fuente Álamo.
	D. Diego Garcerán García.	Licenciado en Derecho.
	D. Francisco Sánchez Rodríguez	Responsable Farmacia, adscrito a la GAP Área II.
	D. José M. Allegue Gallego Gallego	Jefe Servicio Medicina Intensiva
	D. Blas García Rojo	Médico Adjunto Servicio Anestesiología y Reanimación.
	D. Federico Soria Arcos	Médico Adjunto Servicio Cardiología.

En el caso de que se evaluara algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Loeser JD. Low back pain. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1980;58:363-77.
2. J. Vidal, C. Goicoechea, C. Pérez, R. Gálvez, C. Margarit, J. de Andrés, et al. *Manual de Medicina del Dolor: Fundamentos, evaluación y tratamiento.* Madrid: Médica Panamericana; 2016.
3. McMahon S, Koltzenburg M, Tracey I, Turk D. *Wall and Melzack's Textbook of Pain.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
4. WHO. ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. *lcd.who.int.* [actualizado 4/2019; citado 5/2020]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1581976053>.
5. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006;10(4):287-333.
6. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health.* 2011;11:770.
7. Gureje O, Von Korff M, Kola L, Demyttenaere K, He Y, Posada-Villa J, et al. The relation between multiple pains and mental disorders: results from the World Mental Health Surveys. *Pain.* 2008;135(1-2):82-91.
8. Institute of Medicine of the National Academies. Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education et al. *Relieving pain in America: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research.* Washington (DC): The National Academies Press; 2011.
9. Aziz Q, Giamberardino MA, Barke A, Korwisi B, Baranowski AP, Wesselmann U, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary visceral pain. *Pain.* 2019;160(1):69-76.
10. Miró J. El dolor: aspectos conceptuales. En: Miró J, editor. *Dolor crónico: Procedimientos de evaluación e intervención psicológica.* Bilbao: Desclée de Brouwer; 2003. p.19-82.
11. Dickinson BD, Head CA, Gitlow S, Osbahr AJ 3rd, et al. *Maldynia: pathophysiology and management of neuropathic and maladaptive pain—a report of the AMA Council on Science and Public Health.* *Pain Med.* 2010;11(11):1635-53.
12. Derasari MD. Taxonomía de los síndromes dolorosos: clasificación de los síndromes de dolor crónico. En: Prithvi Raj P, editor. *Tratamiento práctico del dolor.* Madrid: EDIDE; 2002. p.10-6.
13. Cerveró F, Laird JMA. Fisiología del dolor. En: Aliaga L, Baños JE, Barutell C, et al. *Tratamiento del dolor: teoría y práctica.* 2ª ed. Barcelona: MCR; 2002. p. 9-25.
14. Finnerup NB, Scholz J, Attal N, Baron R, Haanpää M, Hansson P, et al. Neuropathic pain needs systematic classification. *Eur J Pain.* 2013;17(7):953-6.
15. Vallejo MA. De los trastornos somatomorfos a los trastornos de síntomas somáticos y

- trastornos relacionados. Cuad Med Psicosem Psiquiatr Enlace. 2014;110:75-8.
16. Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice AS, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states?. *Pain*. 2016;157(7):1382–6.
 17. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Encuesta Nacional de Salud de España de 2017 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social e Instituto Nacional de Estadística; 2017 [actualizado 7/2018; citado 4/2020]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>.
 18. Martínez-Vázquez de Castro J, Torres LM. Prevalencia del dolor postoperatorio. Alteraciones fisiopatológicas y sus repercusiones. *Rev Soc Esp Dolor*. 2000;7:465–76.
 19. Chabás E, Gomar C. Unidad de dolor agudo postoperatorio. En: Torres LM, editor. *Tratado de Cuidados Críticos y Emergencias*. Madrid: Arán; 2001. p. 371–90.
 20. Soler E, Faus MT, Montaner MC, Morales F, Martínez-Pons V. Prevalencia, medición y valoración del dolor postoperatorio. En: Ortega JL, Neira F, editores. *Tratamiento del dolor postoperatorio*. Madrid: Ergón; 2003. p.31-55.
 21. Chabás E. Dolor postoperatorio y Unidades de Dolor Agudo. *Rev Soc Esp Dolor*. 2004;11:257–9.
 22. Caba F, Núñez-García A, Tejedor M, Echevarría M. Valoración de la actividad de una Unidad de Dolor Agudo Postoperatorio por los cuidadores del paciente quirúrgico. *Rev Soc Esp Dolor*. 2004;11:479-89.
 23. Chabas E, Muñoz-Ramón JM. Condiciones básicas de organización en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio. Integración asistencial. Unidades de dolor. En: Navia J, Benito MC, editores. *Guía del dolor agudo postoperatorio. Algoritmos*. Madrid: Ergón; 2006. p.265-74.
 24. Montes A, García J, Trillo L. Tratamiento del dolor postoperatorio: de la Unidad de Dolor Agudo al Programa de Gestión del Dolor Postoperatorio. *Rev Soc Esp Dolor*. 2007;14(5):335-37.
 25. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet*. 1999;353(9169):2051–8.
 26. National Health and Medical Research Council. How to review the evidence: systematic identification and review of the scientific literature [Internet]. Canberra (Australia): NHMRC; 1999.
 27. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367(9522):1618–25.
 28. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):77–86.
 29. Hinrichs-Rocker A, Schulz K, Järvinen I, Lefering R, Simanski C, Neugebauer EAM. Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP) - A

- systematic review. *Eur J Pain*. 2009;13(7):719–30.
30. Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain*. 2011;152(3):566–72.
 31. Johansen A, Schirmer H, Stubhaug A, Nielsen CS. Persistent post-surgical pain and experimental pain sensitivity in the Tromsø study: comorbid pain matters. *Pain*. 2014;155(2):341–8.
 32. Montes A, Roca G, Sabate S, Lao JI, Navarro A, Cantillo J, et al. Genetic and Clinical Factors Associated with Chronic Postsurgical Pain after Hernia Repair, Hysterectomy, and Thoracotomy: A Two-year Multicenter Cohort Study. *Anesthesiology*. 2015;122(5):1123–41.
 33. Aguilar JL. Situación actual del dolor agudo postoperatorio en el Sistema Nacional de Salud. Las tecnologías de la información y comunicación ayudan a conseguir un hospital (y atención primaria) sin dolor. *Rev Soc Esp Dolor*. 2019;26(3):139–43.
 34. Hasta el 60% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente sufre dolor intenso en el postoperatorio de forma persistente. Sociedad Española del Dolor [Internet]. Sociedad Española del Dolor; 2017 [citado 9/2019]. Disponible en: <https://www.sedolor.es/60-los-pacientes-intervenidos-quirurgicamente-sufre-dolor-intenso-postoperatorio-forma-persistente/>.
 35. Sommer M, de Rijke JM, van Kleef M, Kessels AG, Peters ML, Geurts JW, et al. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25(4):267–74.
 36. Janssen KJM, Kalkman CJ, Grobbee DE, Bonsel GJ, Moons KGM, Vergouwe Y. The risk of severe postoperative pain: modification and validation of a clinical prediction rule. *Anesth Analg*. 2008;107(4):1330–9.
 37. The European Society of Regional Anaesthesia & Pain Therapy (ESRA). Better Postoperative Pain Management [Internet]. Switzerland: ESRA; c2020 [citado 5/ 2019]. Disponible en: <https://esraeurope.org/prospect/>.
 38. Carrillo-Esper R, Espinoza de los Monteros-Estrada I, Pérez-Calatayud A. Una nueva propuesta de la medicina perioperatoria. El protocolo ERAS. *Rev Mex Anesthesiol*. 2013; 36(Suppl:1):S296-301.
 39. Bujedo BM, Santos SG, Azpiazu AU, Conejero Morga G, González Jorrín N. Coadyuvantes farmacológicos con efecto ahorrador de opioides en el periodo perioperatorio. *Rev Soc Esp Dolor*. 2018;25(4):278–90.
 40. Benzon HT, Raja SN, Liu SS, Fishman SM, Cohen SP, Hurley R. Essentials of pain medicine. 4th ed. London: Elsevier; 2017.

41. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J. Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Acute pain management: scientific evidence. 4th ed. Melbourne: ANZCA & FPM; 2015.
42. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1(3):277–99.
43. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain*. 1987;30(2):191–7.
44. Serrano-Atero MS, Peramo F, Cañas A, García-Saura P, Serrano-Álvarez C, Caballero J. Modulación descendente de la información nociceptiva (I). *Rev Soc Esp Dolor*. 2002;9:382-90.
45. Lázaro C, Caseras X, Torrubia R, Baños JE. Medida del dolor postoperatorio: análisis de la sensibilidad de diversos instrumentos de autovaloración. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2003;50(5):230–6.
46. Quiles MJ, van der Hofstadt CJ, Quiles Y. Instrumentos de evaluación del dolor en pacientes pediátricos: una revisión (2º parte). *Rev Soc Esp Dolor*. 2004;11(6):52-61.
47. Montero R, Manzanares A. Escalas de valoración del dolor. *JANO*. 2005; 68(1553):527-30.
48. Rabanal JM, Casado J, Burón FJ. Sedación analgesia y relajación muscular del niño politraumatizado. En: Casado J, Castellanos A, Serrano A, Teja JL, editores. *El niño politraumatizado: evaluación y tratamiento*. Madrid: Ergón; 2004. p. 335-46.
49. García-Soler Á, Sánchez-Iglesias I, Buiza C, Alaba J, Navarro AB, Arriola E, et al. Adaptación y validación de la versión española de la escala de evaluación de dolor en personas con demencia avanzada: PAINAD-Sp. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014;49(1):10–4.
50. Viel E, Jaber S, Ripart J, Navarro F, Eledjam JJ. Analgésie postopératoire chez l'adulte (ambulatoire exclue). *EMC-Anesthésie-Reanimation*. 2007;4(1):1-26.
51. DeGood DE, Tait RC. Assessment of pain beliefs and pain coping. En: Turk DC, Melzack R, editors. *Handbook of pain assessment*. 2nd. London: The Guilford Press; 2001. p. 320-45.
52. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2004;100(6):1573–81.
53. Gray A, Kehlet H, Bonnet F, Rawal N. Predicting postoperative analgesic outcomes: NNT league tables or procedure-specific evidence?. *Br J Anaesth*. 2005;94(6):710-4.
54. Scott DA, Mc Donald WM. Assessment, measurement and history. En: Macintyre P, Walker SM, Rowbotham DJ, editores. *Clinical Pain Management: Acute Pain*. London:

- Hodder Arnold; 2008. p. 135-54.
55. Joshi GP, Kehlet H. Procedure-specific pain management: the road to improve postsurgical pain management?. *Anesthesiology*. 2013;118(4):780–2.
 56. Ehsan Z, Mahmoud M, Shott SR, Amin RS, Ishman SL. The effects of Anesthesia and opioids on the upper airway: A systematic review. *Laryngoscope*. 2016;126(1):270–84.
 57. Harkouk H, Pares H, Daoudi K, Fletcher D. Farmacología de los opioides. EMC-Anestesia-Reanimación. 2018;44(2):1-24.
 58. Ortiz JR, Lora-Tamayo JI. Opiáceos: Fentanilo, Alfentanilo, Sufentanilo, Remifentanilo. En: Aguilera L, Abad A, editores. *Anestesia Total intravenosa. Principios básicos*. España: B. Braun Medical SA; 2009. p. 123-45.
 59. Mugabure B. Metadona intraoperatoria: ¿una isla en la anestesia libre de opioides?. *Rev Soc Esp Dolor*. 2020;27(2):140-2.
 60. Puig MM, Montes A. Opioids: from receptors to clinical application. *Curr Rev Pain*. 1998;2(4):234–41.
 61. Santeularia MT, Genové M, Revuelta ME. Dolor Postoperatorio. En: Català E, Ferrándiz M, Genové M, editores. *Manual de Tratamiento del Dolor*. Barcelona: Permanyer; 2015. p. 231-69.
 62. Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg*. 2007;104(6):1545–56.
 63. Loveridge R, Patel S. Systemic non-opioid adjuvant analgesics: their role in acute postoperative pain in adults. *Trends in Anaesthesia & Critical Care*. 2014;4(1):10–8.
 64. Eipe N, Penning J, Yazdi F, Mallick R, Turner L, Ahmadzai N, et al. Perioperative use of pregabalin for acute pain-a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2015;156(7):1284–300.
 65. Kumar K, Kirksey MA, Duong S, Wu CL. A Review of Opioid-Sparing Modalities in Perioperative Pain Management: Methods to Decrease Opioid Use Postoperatively. *Anesth Analg*. 2017;125(5):1749-60.
 66. Forget P, Cata J. Stable anesthesia with alternative to opioids: Are ketamine and magnesium helpful in stabilizing hemodynamics during surgery? A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(4):523-31.
 67. Polderman JAW, Farhang-Razi V, Van Dieren S, Kranke P, DeVries JH, Hollmann MW, et al. Adverse side effects of dexamethasone in surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD011940.
 68. Gelineau AM, King MR, Ladha KS, Burns SM, Houle T, Anderson TA. Intraoperative

- esmolol as an adjunct for perioperative opioid and postoperative pain reduction: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Anesth Analg.* 2018;126(3):1035-49.
69. Vinik HR, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans. *Anesth Analg.* 1998;86(6):1307-11.
70. Lavand'homme P, Steyaert A. Opioid-free anesthesia opioid side effects: Tolerance and hyperalgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(4):487-98.
71. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician.* 2011;14(2):145-61.
72. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology.* 2006;104(3):570-87.
73. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain.* 2002;100(3):213-7.
74. Silverman SM. Opioid induced hyperalgesia: clinical implications for the pain practitioner. *Pain Physician.* 2009;12(3):679-84.
75. Weinbroum AA. Role of anaesthetics and opioids in perioperative hyperalgesia: one step towards familiarisation. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32(4):230-1.
76. Colvin LA, Fallon MT. Opioid-induced hyperalgesia: a clinical challenge. *Br J Anaesth.* 2010;104(2):125-7.
77. Mulier JP. Opioid free (OFA) versus opioid (OA) and low opioid anesthesia (LOA) for the laparoscopic gastric bypass surgery. Immediate postoperative morbidity and mortality in a single center study on 5061 consecutive patients from March 2011 till June 2015. 5th Annual ISPCOP Symposium. The International Society for Perioperative Care of the Obese Patient. Chicago: 2016.
78. Mulier JP. Perioperative opioids aggravate obstructive breathing in sleep apnea syndrome: mechanisms and alternative anesthesia strategies. *Curr Opin Anesthesiol.* 2016;29(1):129-33.
79. Singh PM, Panwar R, Borle A, Mulier JP, Sinha A, Goudra B. Perioperative analgesic profile of dexmedetomidine infusions in morbidly obese undergoing bariatric surgery: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13(8):1434-46.
80. Mulier JP, Wouters R, Dillemans B, De Kock M. A randomized controlled, double-blind trial evaluating the effect of opioid-free versus opioid general anaesthesia on postoperative pain and discomfort measured by the QoR-40. *J Clin Anesth Pain Med.* 2018;2:015.
81. Mulier JP. Is opioid-free general anesthesia for breast and gynecological surgery a viable option?. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019;32(3):257-62.

82. Sultana A, Torres D, Schumann R. Special indications for Opioid Free Anaesthesia and Analgesia, patient and procedure related: Including obesity, sleep apnoea, chronic obstructive pulmonary disease, complex regional pain syndromes, opioid addiction and cancer surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(4):547-60.
83. Guinot PG, Spitz A, Berthoud V, Ellouze O, Missaoui A, Constandache T, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on post-operative period in cardiac surgery: a retrospective matched case-control study. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):136.
84. Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, Marema RT. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *Br J Anaesth.* 2014;112(5):906-11.
85. Tsaousi GG, Pourzitaki C, Aloisio S, Bilotta F. Dexmedetomidine as a sedative and analgesic adjuvant in spine surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(11):1377–89.
86. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg.* 2008;95(11):1331–38.
87. Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, Lauzier F, Zarychanski R, Moore L, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anesth.* 2011;58(1):22–37.
88. Cooke C, Kennedy ED, Foo I, Nimmo S, Speake D, Paterson HM, et al. Meta-analysis of the effect of perioperative intravenous lidocaine on return of gastrointestinal function after colorectal surgery. *Tech Coloproctol.* 2019;23(1):15-24.
89. Gupta K, Nagappa M, Prasad A, Abrahamyan L, Wong J, Weingarten TN, et al. Risk factors for opioid-induced respiratory depression in surgical patients: a systematic review and meta-analyses. *BMJ Open.* 2018;8(12):e024086.
90. Ziemann-Gimmel P, Hensel P, Koppman J, Marema R. Multimodal analgesia reduces narcotic requirements and antiemetic rescue medication in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9(6):975–80.
91. Agencia Española de Medicamentos. Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Ficha técnica Ketolar 50mg/ml solución inyectable [Internet]. Madrid: AEMPS; 2020 [actualización 4/2020, consulta 5/2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/47034/FT_47034.pdf.
92. Gales A, Maxwell S. Ketamina: Evidencia y Usos Corrientes [Internet]. United Kingdom: Wfsahq.org; 2018 [consulta 9/2019]. Disponible en: https://www.wfsahq.org/components/com_virtual_library/media/edc1e335bc433009007e53cc6f0cc4cb-381-Ketamina--evidencia-y-usos-corrientes.pdf.
93. Benarroch EE. HCN channels: Function and clinical implications. *Neurology.* 2013;15;80(3):304–10.

94. Chen X, Shu S, Bayliss DA. HCN1 channel subunits are a molecular substrate for hypnotic actions of ketamine. *J Neurosci*. 2009;29(3):600–9.
95. Zhou C, Douglas JE, Kumar NN, Shu S, Bayliss DA, Chen X. Forebrain HCN1 channels contribute to hypnotic actions of ketamine. *Anesthesiology*. 2013;118(4):785–95.
96. Aroni F, Iacovidou N, Dontas I, Pourzitaki C, Xanthos T. Pharmacological Aspects and Potential New Clinical Applications of Ketamine: Reevaluation of an Old Drug. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(8):957–64.
97. Arendt-Nielsen L, Nielsen J, Petersen-Felix S, Schnider TW, Zbinden AM. Effect of racemic mixture and the (S+)-isomer of ketamine on temporal and spatial summation of pain. *Br J Anaesth*. 1996;77(5):625-31.
98. Geisslinger G, Hering W, Thomann P, Knoll R, Kamp HD, Brune K. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ketamine Enantiomers in Surgical Patients Using a Stereoselective Analytical Method. *Br J Anaesth*. 1993;70(6):666-71.
99. Marland S, Ellerton J, Andolfatto G, Strapazon G, Thomassen O, Brandner B, et al. Ketamine: Use in Anesthesia. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(6):381–9.
100. Beals JK, Carter LB, Jevtovic-Todorovic V. Neurotoxicity of Nitrous Oxide and Ketamine Is More Severe in Aged than in Young Rat Brain. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;993(1):115.
101. Jevtovic-Todorovic V, Benshoff N, Olney JW. Ketamine potentiates cerebrocortical damage induced by the common anaesthetic agent nitrous oxide in adult rats. *Br J Pharmacol*. 2000;130(7):1692–8.
102. Mion G, Villeveille T. Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(6):370–80.
103. Sigtermans M, Dahan A, Mooren R, Bauer M, Kest B, Sarton E, et al. S(+)-ketamine effect on experimental pain and cardiac output: A population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling study in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2009;111(4):892–903.
104. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso EA. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;(1):CD004603.
105. Eikermann M, Grosse-Sundrup M, Zaremba S, Henry ME, Bittner EA, Hoffmann U, et al. Ketamine activates breathing and abolishes the coupling between loss of consciousness and upper airway dilator muscle dysfunction. *Anesthesiology*. 2012;116(1):35–46.
106. Elia N, Tramèr MR. Ketamine and postoperative pain - A quantitative systematic review of randomised trials. *Pain*. 2005;113(1–2):61–70.
107. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*. 2011;58:911–23.
108. 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(2):111-25.
109. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: A quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg*. 2004;99(2):482-95.
 110. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Oikkola KT, Saari TI. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(9):1059-77.
 111. Subramaniam K, Akhouri V, Glazer PA, Rachlin J, Kunze L, Cronin M, et al. Intra- and Postoperative Very Low Dose Intravenous Ketamine Infusion Does Not Increase Pain Relief after Major Spine Surgery in Patients with Preoperative Narcotic Analgesic Intake. *Pain Med*. 2011;12(8):1276-83.
 112. Lilius TO, Jokinen V, Neuvonen MS, Niemi M, Kalso EA, Rauhalta P V. Ketamine coadministration attenuates morphine tolerance and leads to increased brain concentrations of both drugs in the rat. *Br J Pharmacol*. 2015;172(11):2799-813.
 113. Fisher K, Coderre TJ, Hagen NA. Targeting the N-methyl-D-aspartate receptor for chronic pain management: preclinical animal studies, recent clinical experience and future research directions. *J Pain Symptom Manage*. 2000;20(5):358-73.
 114. Bredlau AL, Thakur R, Korones DN, Dworkin RH. Ketamine for Pain in Adults and Children with Cancer: A Systematic Review and Synthesis of the Literature. *Pain Med*. 2013;14(10):1505-17.
 115. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Sys Rev*. 2017;6(6):CD003351.
 116. Yang EV, Sood AK, Chen M, Li Y, Eubank TD, Marsh CB, et al. Norepinephrine up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells. *Cancer Res*. 2006;66(21):10357-64.
 117. Cortiñas M, Mallol P, Martínez A, Pardo A. ¿Pueden las diferentes técnicas anestésicas empleadas en cirugía oncológica de mama disminuir el riesgo de recidiva tumoral?. *Prog Obstet Ginecol*. 2011;54(2):91-5.
 118. Byrne K, Levins KJ, Buggy DJ. Can Anesthetic-Analgesic Technique During Primary Cancer Surgery Affect Recurrence or Metastasis?. *Can J Anesth*. 2016 Feb 1;63(2):184-92.
 119. Clemenceau P. Anestesia y Recurrencia. *Rev Mex Anesthesiol*. 2015;38(Suppl:1):S314-17.
 120. Kim R. Anesthetic technique and cancer recurrence in oncologic surgery: unraveling the

- puzzle. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(1):159–77.
121. Connolly C, Buggy DJ. Opioids and tumour metastasis: Does the choice of the anesthetic-analgesic technique influence outcome after cancer surgery?. 2016;29(4):468–74.
 122. Sekandarzad MW, van Zundert AAJ, Lirk PB, Doornebal CW, Hollmann MW. Perioperative anesthesia care and tumor progression. 2017;124(5):1697–708.
 123. Missair A, Cata JP, Votta-Velis G, Johnson M, Borgeat A, Tiouririne M, et al. Impact of perioperative pain management on cancer recurrence: an ASRA/ESRA special article. *Reg Anesth Pain Med.* 2019;44(1):13–28.
 124. Santaballa A. Cáncer de mama [Internet]. Madrid: SEOM - Sociedad Española de Oncología Médica; c2019 [consultado 9/2020]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=>.
 125. Ballantyne JC, Fishman SM, Rathmell JP. *Bonica's Management of Pain*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
 126. Fitoussi A, Alran S, Couturaud B, Charitansky H, Pollet V, Fourchette V, et al. Cirugía oncoplástica conservadora en el tratamiento del cáncer de mama. En: EMC - Ginecología y Obstetricia, editores. *Técnicas quirúrgicas en Ginecología*. Issy Les Moulineaux (Francia): Elsevier Masson; 2009. p. 41-975.
 127. Cuchillos F, Ballester JB, De Castro G. *Cirugía de la Mama*. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos N° 15. 2ª ed. Madrid: Arán; 2017.
 128. Cruz L, Morales E. Historia y estado actual sobre los tipos de procedimientos quirúrgicos realizados en cáncer de mama. *GAMO.* 2014;13(2):124–33.
 129. Ho K, Spence J, Murphy MF. Review of pain-measurement tools. *Ann Emerg Med.* 1996;27(4):427–32.
 130. Vicente-Herrero MT, Delgado-Bueno S, Bandrés-Moyá F, Ramírez-Iñiguez de la Torre MV, Capdevilla-García L. Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios. *Rev Soc Esp Dolor.* 2018;25(4):228–36.
 131. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres?. *Pain.* 1997;72(1–2):95–7.
 132. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361–7.
 133. Shah B, Sucher K, Hollenbeck CB. Comparison of ideal body weight equations and published height-weight tables with body mass index tables for healthy adults in the United states. *Nutr Clin Pract.* 2006;21(3):312–9.
 134. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996 Dec;49(12):1373–9.

135. McQuay HJ, Derry S, Eccleston C, Wiffen PJ, Andrew Moore R. Evidence for analgesic effect in acute pain - 50 Years on. *Pain*. 2012;153(7):1364–7.
136. Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, Kinman JL, Strom BL. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain*. 2000;88(3):287–94.
137. Moore RA, Straube S, Aldington D. Pain measures and cut-offs - 'no worse than mild pain' as a simple, universal outcome. *Anaesthesia*. 2013;68(4):400–12.
138. Mhuircheartaigh RJ, Moore RA, McQuay HJ. Analysis of individual patient data from clinical trials: epidural morphine for postoperative pain. *Br J Anaesth*. 2009;103(6):874–81.
139. Mion G. History of anaesthesia: the ketamine story - past, present and future. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(9):571–5.
140. Schwenk ES, Goldberg SF, Patel RD, Zhou J, Adams DR, Baratta JL, et al. Adverse drug effects and preoperative medication factors related to perioperative low-dose ketamine infusions. *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41(4):482–7.
141. Jouguelet-Lacoste J, La Colla L, Schilling D, Chelly JE. The Use of Intravenous Infusion or Single Dose of Low-Dose Ketamine for Postoperative Analgesia: A Review of the Current Literature. *Pain Med*. 2015;16(2):383–403.
142. Schwenk ES, Mariano ER. Designing the ideal perioperative pain management plan starts with multimodal analgesia. *Korean J Anesthesiol*. 2018;71(5):345–52.
143. Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, Brown JR, Abdu WA, Sengupta DK, et al. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology*. 2010;113(3):639–46.
144. Nielsen RV, Fomsgaard JS, Siegel H, Martusevicius R, Nikolajsen L, Dahl JB, et al. Intraoperative ketamine reduces immediate postoperative opioid consumption after spinal fusion surgery in chronic pain patients with opioid dependency: A randomized, blinded trial. *Pain*. 2017;158(3):463–70.
145. Cengiz P, Gokcinar D, Karabeyoglu I, Topcu H, Cicek GS, Gogus N. Intraoperative Low-Dose Ketamine Infusion Reduces Acute Postoperative Pain Following Total Knee Replacement Surgery: A Prospective, Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial . *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014;24(5):299-303.
146. Kadic L, van Haren F, Wilder-Smith O, Bruhn J, Driessen J, de Waal Malefijt MC. The effect of pregabalin and s-ketamine in total knee arthroplasty patients: A randomized trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016;32(4):476–82.
147. Hoshijima H, Takeuchi R, Kuratani N, Nishizawa S, Denawa Y, Shiga T, et al. Incidence of postoperative shivering comparing remifentanyl with other opioids: a meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2016;32:300-12.

148. Tischler EH, Restrepo C, Oh J, Matthews CN, Chen AF, Parvizi J. Urinary Retention is Rare After Total Joint Arthroplasty When Using Opioid-Free Regional Anesthesia. *J Arthroplasty*. 2016;31(2):480–3.
149. Barletta JF, Asgeirsson T, Senagore AJ. Influence of Intravenous Opioid Dose on Postoperative Ileus. *Ann Pharmacother*. 2011;45(7–8):916–23.
150. Kehlet H, Dahl JB. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*. 1993;77(5):1048–56.
151. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane database Syst Rev*. 2006;(1):CD004603.
152. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: Conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology*. 1999;91(3):693–700.
153. Kim R. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence. *J Transl Med*. 2018;16(1):8.
154. Katz J, Schmid R, Snijdelaar DG, Coderre TJ, McCartney CJL, Wowk A. Pre-emptive analgesia using intravenous fentanyl plus low-dose ketamine for radical prostatectomy under general anesthesia does not produce short-term or long-term reductions in pain or analgesic use. *Pain*. 2004;110(3):707–18.
155. Pérez-González O, Cuéllar-Guzmán LF, Soliz J, Cata JP. Impact of Regional Anesthesia on Recurrence, Metastasis, and Immune Response in Breast Cancer Surgery: A Systematic Review of the Literature. *Reg Anesth Pain Med*. 2017;42(6):751–6.
156. Prabhakar A, Mancuso KF, Owen CP, Lissauer J, Merritt CK, Urman RD, et al. Perioperative analgesia outcomes and strategies. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014;28(2):105–15.
157. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(5):723–44.
158. Tripathy S, Rath S, Agrawal S, Rao PB, Panda A, Mishra TS, et al. Opioid-free anesthesia for breast cancer surgery: an observational study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2018;34(1):35–40.
159. Pérez-González O, Cuéllar-Guzmán LF, Soliz J, Cata JP. Impact of Regional Anesthesia on Recurrence, Metastasis, and Immune Response in Breast Cancer Surgery: A Systematic Review of the Literature. *Reg Anesth Pain Med*. 2017;42(6):751–6.
160. Labrèze L, Lakdja F, Dixmérias F, Monnin D. Post-mastectomy chronic pain. *Douleur et Analg*. 2009;22:30–7.
161. Habib AS, Kertai MD, Cooter M, Greenup RA, Hwang S. Risk factors for severe acute pain and persistent pain after surgery for breast cancer: A prospective observational study. *Reg*

- Anesth Pain Med. 2019;44(2):192–9.
162. Vandebossche S, Fery P, Razavi D. Cognitive impairments and breast cancer: a critical review of the literature. *Bull Cancer*. 2009;96:239–48.
163. Zhou HY, Chen SR, Pan HL. Targeting N-methyl-D-aspartate receptors for treatment of neuropathic pain. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4(3):379–88.
164. Bell RF. Ketamine for chronic non-cancer pain. *Pain*. 2009;141(3):210–4.
165. Ehret GB, Daali Y, Chabert J, Rebsamen M, Wolff A, Forster A, et al. Influence of CYP2D6 activity on pre-emptive analgesia by the N-methyl-D-aspartate antagonist dextromethorphan in a randomized controlled trial of acute pain. *Pain Physician*. 2013;16(1):45–6.
166. Morel V, Joly D, Villatte C, Dubray C, Durando X, Daulhac L, et al. Memantine before mastectomy prevents post-surgery pain: a randomized, blinded clinical trial in surgical patients. *PLoS One*. 2016;11(4):e0152741.
167. Sadove MS, Shulman M, Hatano S, Fevold N. Analgesic effects of ketamine administered in subdissociative doses. *Anesth Analg*. 1971;50(3):452-7.
168. Thomson AM, West DC, Lodge D. An N-methylaspartate receptor-mediated synapse in rat cerebral cortex: A site of action of ketamine?. *Nature*. 1985;313(6002):479–81.
169. Guit JB, Koning HM, Coster ML, Niemeijer RP, Mackie DP. Ketamine as analgesic for total intravenous anaesthesia with propofol. *Anaesthesia*. 1991;46(1):24–7.
170. Clausen L, Sinclair DM, Van Hasselt CH. Intravenous ketamine for postoperative analgesia. *S Afr Med J*. 1975;49(35):1437-40.
171. Edwards ND, Fletcher A, Cole JR, Peacock JE. Combined infusions of morphine and ketamine for postoperative pain in elderly patients. *Anaesthesia*. 1993;48(2):124-7.
172. Jahangir SM, Islam F, Aziz L. Ketamine infusion for postoperative analgesia in asthmatics: A comparison with intermittent meperidine. *Anesth Analg*. 1993;76(1):45–9.
173. Joachimmsson PO, Hedstrand U, Eklund A. Low-dose ketamine infusion for analgesia during postoperative ventilator treatment. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1986;30(8):697-702.
174. Maurset A, Skoglund LA, Hustveit O, Øye I. Comparison of ketamine and pethidine in experimental and postoperative pain. *Pain*. 1989;36(1):37–41.
175. Owen H, Reekie RM, Clements JA, Watson R, Nimmo WS. Analgesia from morphine and ketamine. *Anaesthesia* 1987;42:1051-6.
176. Wilder-Smith OHG, Arendt-Nielsen L, Gäumann D, Tassonyi E, Rifat KR. Sensory changes and pain after abdominal hysterectomy: a comparison of anesthetic supplementation with fentanyl versus magnesium or ketamine. *Anesth Analg*. 1998;86(1):95-101.

177. De Kock MF, Pichon G, Scholtes JL. Intraoperative clonidine enhances postoperative morphine patient-controlled analgesia. *Can J Anaesth*. 1992;39(6):537–44.
178. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. "Balanced analgesia" in the perioperative period: Is there a place for ketamine?. *Pain*. 2001;92(3):373–80.
179. Gilabert A, Sánchez C. Effect of low-dose intravenous ketamine in postoperative analgesia for hysterectomy and adnexectomy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2002;49(5):247-53.
180. Kafali H, Aldemir B, Kaygusuz K, Gürsoy S, Kunt N. Small-dose ketamine decreases postoperative morphine requirements. *Eur J Anaesthesiol*. 2004;21(11):916–7.
181. Kwok RFK, Lim J, Chan MTV, Gin T, Chiu WKY. Preoperative Ketamine Improves Postoperative Analgesia after Gynecologic Laparoscopic Surgery. *Anesth Analg*. 2004;98(4):1044–9.
182. Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guirimand F, Chauvin M. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg*. 2000;90(1):129–35.
183. Chaparro EL, Darío N, Pabón LF, Irlena S, Castillo JM, Darío I. Efectividad de la ketamina para reducir los requerimientos perioperatorios de opioides: un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo. *Rev Col Anest*. 2005;33(3):169-74.
184. Cabrera MC, Trujillo M, Cumsille MA, Schmied S, Díaz MV, Derderian T. Ketamina Endovenosa Preoperatoria Mejora la Analgesia Postoperatoria de Colectomías Laparoscópicas. *Boletín El Dolor*. 2006;15(45):8-12.
185. Martínez-Quiroz ZI, Lugo-Goytia G, Martínez-Monter J, Esquivel-Rodríguez VM. Anestesiología Anestesiología Anestesia total intravenosa con propofol-ketamina: utilidad de la premedicación con clonidina. *Rev Mex Anesthesiol*. 2006;29(3):147-51.
186. Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain*. 2008;24(6):479–96.
187. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112(6):991-1004.
188. Ysasi A, Calderón E, Wendt T, Gracia N, Torres LM, Llorens R. Efecto de dosis bajas de ketamina en la analgesia postoperatoria y consumo de morfina tras cirugía de revascularización miocárdica. *Rev Soc Esp Dolor*. 2010;17(4):190–5.
189. Vadivelu N, Schermer E, Kodumudi V, Belani K, Urman RD, Kaye AD. Role of ketamine for analgesia in adults and children. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016;32(3):298–306.
190. Holtman JR, Jellish WS. Opioid-induced Hyperalgesia and Burn Pain. *J Burn Care Res*. 2012;33(6):692–701.
191. Redondo ZA. Ketamina como medicamento coadyuvante en el control del dolor

- perioperatorio en la cirugía abdominal mayor. *Rev Cuba Anest Reanim.* 2013;12(3):210-21.
192. Poveda R, Pérez R, LLamas W, Ramos E. Eficiencia de la combinación ketamina-propofol para procedimientos quirúrgicos cortos. *Rev Chil Anest.* 2013;42(2):137–44.
193. Radvansky BM, Shah K, Parikh A, Sifonios AN, Le V, Eloy JD. Role of Ketamine in Acute Postoperative Pain Management: A Narrative Review. *BioMed Res Int.* 2015;2015:749837.
194. Gil A, Moreno M, Sánchez-Rubio J, Molina T. Hiperalgesia asociada al tratamiento con opioides. *Rev Soc Esp del Dolor.* 2014;21(5):259–69.
195. Vargas-Hernández JJ. Anestesia libre de opioides. *Rev Mex Anesthesiol.* 2014;37(Suppl:1):S24-27.
196. Miziara LEFG, Simoni RF, Esteves LO, Cangiani LH, Grillo-Filho GFR, Paula AGLE. Efficacy of Continuous S(+)-Ketamine Infusion for Postoperative Pain Control: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Anesthesiol Res Pract.* 2016;2016:6918327.
197. Heesen M, Böhmer J, Brinck ECV, Kontinen VK, Klöhr S, Rossaint R, et al. Intravenous ketamine during spinal and general anaesthesia for caesarean section: systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015;59(4):414-26.
198. Berkowitz AC, Ginsburg AM, Pessoa RM, Angus GLD, Kang A, Ginsburg DB. Comparison of intraoperative ketamine vs. fentanyl use decreases postoperative opioid requirements in trauma patients undergoing cervical spine surgery. *Middle East J Anaesthesiol.* 2016;23(4):415–20.
199. Kim DH, Choi JY, Kim BG, Hwang JY, Park SJ, Oh AY, et al. Prospective, randomized, and controlled trial on ketamine infusion during bilateral axillobreast approach (BABA) robotic or endoscopic thyroidectomy: effects on postoperative pain and recovery profiles. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(49):e5485.
200. Wenzel JT, Schwenk ES, Baratta JL, Viscusi ER. Managing Opioid-Tolerant Patients in the Perioperative Surgical Home. *Anesthesiol Clin.* 2016; 34(2):287-301.
201. Mulier J. Opioid Free General Anesthesia: A Paradigm Shift?. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2017;64(8):427–30.
202. Ye F, MM, Wu Y, MB, Zhou C. Effect of intravenous ketamine for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(51):e9147.
203. Bolivar MA. Administración de Ketamina intravenosa en el perioperatorio para el control del dolor agudo postoperatorio en pacientes adultos sometidos a cirugía de resección primaria de neoplasias sólidas [tesis doctoral]. Colombia: Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina; 2017.

204. Kaur S, Saroa R, Aggarwal S. Effect of intraoperative infusion of low-dose ketamine on management of postoperative analgesia. *J Nat Sci Biol Med.* 2015;6(2):378.
205. Friedberg BL. Opioid free anesthesia with BIS/EMG monitored propofol-ketamine. Anestesia libre de opioides con propofol-ketamina monitorizada mediante BIS/EMG. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2018;65(5):243-245.
206. Allen CA, Conner R, Ivester JR Jr. Ketamine Infusions for Outpatient Pain Management: A Policy Development Project. *J Infus Nurs.* 2018;41(5):284-292.
207. 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.
208. Nielsen RV. Adjuvant analgesics for spine surgery. *Dan Med J.* 2018;65(3):B5468.
209. Nielsen RV, Fomsgaard JS, Nikolajsen L, Dahl JB, Mathiesen O. Intraoperative S-ketamine for the reduction of opioid consumption and pain one year after spine surgery: A randomized clinical trial of opioid-dependent patients. *Eur J Pain.* 2019;23(3):455-460.
210. Memtsoudis SG, Poeran J, Zubizarreta N, et al. Association of Multimodal Pain Management Strategies with Perioperative Outcomes and Resource Utilization: A Population-based Study. *Anesthesiology.* 2018;128(5):891-902.
211. Kugler NW, Carver TW, Juul J, et al. Ketamine infusion for pain control in elderly patients with multiple rib fractures: Results of a randomized controlled trial. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;87(5):1181-1188.
212. García-Henares JF, Moral-Munoz JA, Salazar A, Del Pozo E. Effects of ketamine on postoperative pain after remifentanil-based anesthesia for major and minor surgery in adults: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2018;9:921.
213. Munro A, Sjaus A, George RB. Anesthesia and analgesia for gynecological surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018;31(3):274-279.
214. Halaszynski TM, Dai F, Huang Y. Donor Hepatectomy Surgery using Ketamine to Compliment Analgesia and Reduce Morbidity - a Retrospective Chart Review Investigation. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2018;46(1):28-37.
215. Brinck EC, Tiippana E, Heesen M, et al. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12):CD012033.
216. Ithnin FB, Tan DJA, Xu XL, Tan CH, Sultana R, Sng BL. Low-dose S+ ketamine in target-controlled intravenous anaesthesia with remifentanil and propofol for open gynaecological surgery: A randomised controlled trial. *Indian J Anaesth.* 2019;63(2):126-133.
217. Long JB, Bevil K, Giles DL. Preemptive Analgesia in Minimally Invasive Gynecologic Surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(2):198-218.

218. Mion G. Ketamine stakes in 2018: Right doses, good choices. *Eur J Anaesthesiol.* 2019;36(1):1-3.
219. Pan L, Shen Y, Ma T, Xue H. The efficacy of ketamine supplementation on pain management for knee arthroscopy: A meta-analysis of randomized controlled trials [published correction appears in *Medicine (Baltimore)*. 2019 Aug;98(33):e16918]. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(27):e16138.
220. Tan TL, Longenecker AS, Rhee JH, et al. Intraoperative Ketamine in Total Knee Arthroplasty Does Not Decrease Pain and Narcotic Consumption: A Prospective Randomized Controlled Trial. *J Arthroplasty.* 2019;34(8):1640-1645.
221. Li Z, Chen Y. Ketamine reduces pain and opioid consumption after total knee arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Int J Surg.* 2019;70:70-83.
222. Sahmeddini MA, Khosravi MB, Farbood A. Comparison of Perioperative Systemic Lidocaine or Systemic Ketamine in Acute Pain Management of Patients With Opioid Use Disorder After Orthopedic Surgery. *J Addict Med.* 2019;13(3):220-226.
223. Riddell JM, Trummel JM, Onakpoya IJ. Low-dose ketamine in painful orthopaedic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2019;123(3):325-334.
224. Tseng WC, Lin WL, Lai HC, Huang TW, Chen PH, Wu ZF. Fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia with low dose of ketamine is not inferior to thoracic epidural analgesia for acute post-thoracotomy pain following video-assisted thoracic surgery: A randomized controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(28):e16403.
225. Sharp SM, Chance EA, Karsonovich T, Cubbison S, Ugokwe KT. Single Dose of Ketamine During Kyphoplasty Procedures Does Not Reduce Postoperative Narcotic Consumption. *AANA J.* 2019;87(3):199-204.
226. Buchheit JL, Yeh DD, Eikermann M, Lin H. Impact of Low-Dose Ketamine on the Usage of Continuous Opioid Infusion for the Treatment of Pain in Adult Mechanically Ventilated Patients in Surgical Intensive Care Units. *J Intensive Care Med.* 2019;34(8):646-651.
227. Bakan M, Umutoglu T, Topuz U, Uysal H, Bayram M, Kadioglu H, et al. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Brazilian J Anesthesiol (English Ed.* 2015 May;65(3):191–9.
228. Bello M, Oger S, Bedon-Cardé S, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on postoperative epidural ropivacaine requirement after thoracic surgery: A retrospective unmatched case-control study. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019;38(5):499-505.
229. Hamp T, Baron-Stefaniak J, Krammel M, et al. Effect of intravenous S-ketamine on the MAC of sevoflurane: a randomised, placebo-controlled, double-blinded clinical trial. *Br J Anaesth.* 2018;121(6):1242-1248.

230. Roberts GW, Bekker TB, Carlsen HH, Moffatt CH, Slattery PJ, McClure AF. Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner. *Anesth Analg*. 2005;101(5):1343-1348.
231. Smith I, Walley G, Bridgman S. Omitting fentanyl reduces nausea and vomiting, without increasing pain, after sevoflurane for day surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25(10):790-799.
232. Duarte LT, Fernandes Mdo C, Costa VV, Saraiva RA. Incidência de depressão respiratória no pós-operatório em pacientes submetidos à analgesia venosa ou peridural com opioides [The incidence of postoperative respiratory depression in patients undergoing intravenous or epidural analgesia with opioids]. *Rev Bras Anestesiol*. 2009;59(4):409-420.
233. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology*. 2012;17(1):32-42.
234. Hillman DR, Platt PR, Eastwood PR. Anesthesia, sleep, and upper airway collapsibility. *Anesthesiol Clin*. 2010;28(3):443-455.
235. Cozowicz C, Poeran J, Zubizarreta N, et al. Non-opioid analgesic modes of pain management are associated with reduced postoperative complications and resource utilisation: a retrospective study of obstructive sleep apnoea patients undergoing elective joint arthroplasty. *Br J Anaesth*. 2019;122(1):131-140.
236. Aronsohn J, Orner G, Palleschi G, Gerasimov M. Opioid-free total intravenous anesthesia with ketamine as part of an enhanced recovery protocol for bariatric surgery patients with sleep disordered breathing. *J Clin Anesth*. 2019;52:65-66.
237. Potter DE, Choudhury M. Ketamine: repurposing and redefining a multifaceted drug. *Drug Discov Today*. 2014;19(12):1848-1854.
238. Barras P, McMasters J, Grathwohl K, Blackbourne LH. Total intravenous anesthesia on the battlefield. *US Army Med Dep J*. 2009;68-72.
239. Lowenstein E, Hollowell P, Levine FH, Daggett WM, Austen WG, Laver MB. Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. *N Engl J Med*. 1969;281(25):1389-1393.
240. Gerard Coughlan M, Flynn NM, Kenny D, Warltier DC, Kampine JP. Differential relaxant effect of high concentrations of intravenous anesthetics on endothelin-constricted proximal and distal canine coronary arteries. *Anesth Analg*. 1992;74(3):378-383.
241. Kamel IR, Wendling WW, Chen D, Wendling KS, Harakal C, Carlsson C. N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists--S(+)-ketamine, dextrorphan, and dextromethorphan--act as calcium antagonists on bovine cerebral arteries. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2008;20(4):241-248.
242. Duncan D, Sankar A, Beattie WS, Wijesundera DN. Alpha-2 adrenergic agonists for the

- prevention of cardiac complications among adults undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):CD004126.
243. Nguyen J, Nacpil N. Effectiveness of dexmedetomidine versus propofol on extubation times, length of stay and mortality rates in adult cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *JBI Database System Rev Implement Rep.* 2018;16(5):1220-1239.
244. Wang G, Niu J, Li Z, Lv H, Cai H. The efficacy and safety of dexmedetomidine in cardiac surgery patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(9):e0202620.
245. Xu SQ, Li YH, Wang SB, Hu SH, Ju X, Xiao JB. Effects of intravenous lidocaine, dexmedetomidine and their combination on postoperative pain and bowel function recovery after abdominal hysterectomy. *Minerva Anesthesiol.* 2017;83(7):685-694.
246. Bahr MP, Williams BA. Esmolol, Antinociception, and Its Potential Opioid-Sparing Role in Routine Anesthesia Care. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(8):815-818.
247. Loskutov O, Danchyna T, Kolesnykov V, Druzina A, Todurov B. Multimodal low-opioid anesthesia - a new approach to the issue of adequate intraoperative analgesia. *Georgian Med News.* 2019;(289):7-11.
248. Robertson JA, Purple RJ, Cole P, Zaiwalla Z, Wulff K, Pattinson KT. Sleep disturbance in patients taking opioid medication for chronic back pain. *Anaesthesia.* 2016;71(11):1296-1307.
249. Mashour GA, Ben Abdallah A, Pryor KO, et al. Intraoperative ketamine for prevention of depressive symptoms after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Br J Anaesth.* 2018;121(5):1075-1083.
250. Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, et al. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial [published correction appears in *Lancet.* 2017 Jul 15;390(10091):230]. *Lancet.* 2017;390(10091):267-275247.
251. Wang J, Echevarria GC, Doan L, Ekasumara N, Calvino S, Chae F, et al. Effects of a single subanaesthetic dose of ketamine on pain and mood after laparoscopic bariatric surgery: A randomised double-blind placebo controlled study. *Eur J Anaesthesiol.* 2019 Jan 1;36(1):16–24.
252. Kudoh A, Takahira Y, Katagai H, Takazawa T. Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients. *Anesth Analg.* 2002;95(1):114–118.
253. Jiang M, Wang MH, Wang XB, et al. Effect of intraoperative application of ketamine on postoperative depressed mood in patients undergoing elective orthopedic surgery. *J Anesth.* 2016;30(2):232-237.

254. Khajavi MR, Kamalzadeh N, Pourfakhr P, Moharari RS, Etezadi F. The Efficacy of Intraoperative Ketamine-Haloperidol for Prevention of Catheter-related Bladder Discomfort After Lumbar Spinal Stenosis Surgery. *Oman Med J.* 2019;34(3):212-217.
255. Hiller J, Brodner G, Gottschalk A. Understanding clinical strategies that may impact tumour growth and metastatic spread at the time of cancer surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013;27(4):427-439.
256. Zylla DM, Kuskowski M, Gupta K, Gupta P. Association of opioid requirement and cancer pain with survival in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2014 Nov 1;32(31_suppl):183–183.
257. Wigmore T, Farquhar-Smith P. Opioids and cancer: friend or foe?. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2016;10(2):109-118.
258. Kim R. Anesthetic technique and cancer recurrence in oncologic surgery: unraveling the puzzle. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(1):159-177.
259. Eden C, Esses G, Katz D, DeMaria S Jr. Effects of anesthetic interventions on breast cancer behavior, cancer-related patient outcomes, and postoperative recovery. *Surg Oncol.* 2018;27(2):266-274.