



Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication

Título / Title:

Ketamina intravenosa perioperatoria, ¿un viejo conocido vuelve para quedarse? / Intravenous perioperative ketamine, an old known who returns to stay?

Autores / Authors:

Borja Mugabure Bujedo

DOI: [10.20986/resed.2019.3703/2018](https://doi.org/10.20986/resed.2019.3703/2018)

Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:

Mugabure Bujedo Borja. Ketamina intravenosa perioperatoria, ¿un viejo conocido vuelve para quedarse? / Intravenous perioperative ketamine, an old known who returns to stay?. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2019. doi: 10.20986/resed.2019.3703/2018.

Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la Revista de la Sociedad Española del Dolor. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de pre-publicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la Revista de la Sociedad Española de Dolor.

KETAMINA INTRAVENOSA PERIOPERATORIA, ¿UN VIEJO CONOCIDO QUE VUELVE PARA QUEDARSE?

INTRAVENOUS PERIOPERATIVE KETAMINE, AN OLD KNOWN WHO RETURNS TO STAY?

B. Mugabure Bujedo

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Unidad del Dolor. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián. España.

CORRESPONDENCIA:

Borja Mugabure Bujedo

mugabure@yahoo.es

Recibido: 09-08-2018

Aceptado: 25-03-2019

Sr. Director:

La ketamina es uno de los medicamentos más antiguos utilizados por los anestesiólogos ya que ha estado en uso clínico por más de 50 años. En los últimos tiempos, ha habido un resurgimiento en el uso de ketamina dentro y fuera del quirófano ya que se ha mostrado prometedor para el tratamiento del dolor crónico, la depresión y el síndrome de dolor regional complejo (1). Perioperatoriamente, la ketamina se ha convertido en uno de los agentes de primera línea cuando los pacientes no responden a dosis crecientes de opioides o tienen contraindicaciones para dosis altas, y la anestesia regional no es una opción elegida, aunque la evidencia sobre cómo y cuándo usarla se ha mantenido en un contexto ambiguo. La ketamina tiene una multitud de acciones farmacológicas que incluyen antagonismo en el receptor N-metil-D-aspartato, potenciación de la inhibición del sistema nervioso central mediada por el ácido γ -aminobutírico, unión a los receptores opioides μ , δ y κ ,

también aumentando la norepinefrina, dopamina y niveles de serotonina e interaccionando con receptores colinérgicos, el sistema purinérgico, los canales de calcio y los canales de potasio. Finalmente, la ketamina puede bloquear los canales de sodio al igual que los anestésicos locales. Clínicamente, la ketamina actúa como un analgésico, anestésico disociativo, broncodilatador, antiinflamatorio, neuroprotector y antidepressivo. Los efectos adversos se observan con frecuencia en dosis más altas, como incremento de la presión intraocular, taquicardia, fenómenos de despertar como alucinaciones, sueños, delirio, psicosis, confusión grave, náuseas, vómitos, erupción cutánea o hiperglucemia, y solo a largo plazo puede aparecer tolerancia o dependencia psicológica. Sin embargo, la aplicación de dosis bajas generalmente es bien tolerada y, cuando se usa en combinación con opioides, produce efectos ahorradores de estos junto con una reducción de los efectos adversos relacionados con dichos fármacos. A largo plazo, la ketamina incluso puede ayudar a prevenir el dolor crónico, aunque este concepto aún está en debate (2).

Las Directrices Consensuadas sobre el Uso de Ketamina Intravenosa (i.v.) para el Manejo del Dolor Agudo, elaboradas por un panel de expertos de la Sociedad Estadounidense de Anestesia Regional y Medicina del Dolor, la Academia Estadounidense del Dolor y la Sociedad Americana de Anestesiología, difícilmente podrían publicarse en un momento más apropiado como el actual (3). Las pautas surgen cuando luchamos por implementar regímenes analgésicos multimodales y, al menos en los Estados Unidos, enfrentarnos a una crisis de opioides compleja y sin precedentes. Cómo hemos llegado a este punto muerto difícil y por qué luchamos contra el uso de opioides en el manejo del dolor en primer lugar serían las cuestiones principales a valorar y difíciles de clarificar. A primera vista, uno podría pensar que el manejo del dolor agudo después de la cirugía es sencillo, pero nada más lejos de la realidad. Sabemos en gran medida qué procedimientos son dolorosos y tenemos herramientas para ayudar a identificar a los pacientes que probablemente experimenten dolor posquirúrgico severo. Pero a pesar de que tenemos a nuestra disposición una amplia gama de modalidades terapéuticas en todo el mundo, el dolor agudo postoperatorio (DAPO) sigue infratratado, por un cúmulo de factores culturales, emocionales, contextuales, organizativos y logísticos (4).

El comité de redacción de este artículo de revisión sobre el uso de ketamina en el dolor agudo (3) ha destacado las deficiencias en la investigación publicada y la falta de estudios más sólidos, específicamente, la falta de ensayos clínicos disponibles para definir su perfil de eficacia/tolerabilidad en entornos quirúrgicos y poblaciones específicas de pacientes. Sus recomendaciones se han basado en dar respuestas a 6 preguntas claves:

- Pregunta n.º 1: **¿Qué pacientes y condiciones de dolor agudo deben considerarse para el tratamiento con ketamina?**

En general, llegamos a la conclusión de que las infusiones subanestésicas de ketamina deben considerarse para pacientes sometidos a cirugía dolorosa (recomendación de grado B, nivel de certeza moderado). La ketamina se puede considerar para pacientes dependientes de opioides o pacientes tolerantes a opioides sometidos a cirugía (recomendación de grado B, bajo nivel de certeza). Debido a que la evidencia se limita a series de casos clínicos, así como a la experiencia clínica del comité, la ketamina puede considerarse para pacientes dependientes de opioides o pacientes con opioides con dolor relacionado con la anemia de células falciformes (recomendación de grado C, bajo nivel de certeza). Para los pacientes con apnea del sueño la ketamina puede considerarse como un complemento para limitar los opioides (recomendación de grado C, bajo nivel de certeza).

- Pregunta n.º 2: **¿Qué rango de dosis se considera subanestésico y cómo la evidencia apoya la dosificación en este rango para el dolor agudo?**

Recomendamos que las dosis de ketamina en bolo no superen los 0,35 mg/kg, y las infusiones para el dolor agudo en general no superen los 1 mg/kg por hora en entornos sin control intensivo de monitorización, pero también reconocemos que las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas individuales, así como otros factores (por ejemplo, la exposición previa a la ketamina), pueden justificar una dosificación fuera de este rango. Los efectos adversos de la ketamina evitarán que algunos pacientes toleren dosis más altas en situaciones de dolor agudo y, a diferencia de la terapia para el dolor crónico,

pueden ser necesarias dosis más bajas (es decir, 0,1 a 0,5 mg/kg por hora) para lograr un equilibrio adecuado de analgesia y efectos adversos (recomendación grado C, moderado nivel de certeza).

- **Pregunta n.º 3: ¿Cuál es la evidencia para apoyar las infusiones de ketamina como complemento de los opioides y otras terapias analgésicas para la analgesia perioperatoria?**

En general, llegamos a la conclusión de que existe evidencia moderada que respalda el uso de dosis subanestésicas de bolo de ketamina i.v. (hasta 0,35 mg/kg) e infusiones (hasta 1 mg/kg por hora) como complementos de los opioides para la analgesia perioperatoria (recomendación de grado B, nivel moderado de certeza).

- **Pregunta n.º 4: ¿Cuáles son las contraindicaciones para las infusiones de ketamina en el contexto del manejo del dolor agudo, y valorar si difieren de las configuraciones de dolor crónico?**

La evidencia indica que se debe evitar la ketamina en individuos con embarazo o psicosis activa (evidencia de grado B, nivel de certeza moderado) y enfermedad cardiovascular mal controlada (evidencia de grado C, nivel de certeza moderado). Para la disfunción hepática, la evidencia apoya que las infusiones de ketamina deben evitarse en personas con enfermedad grave (p. ej., cirrosis) y usarse con precaución (es decir, con el visto bueno de las pruebas de función hepática antes de la infusión y durante el periodo entre las infusiones con vigilancia por si existieran elevaciones) en personas con enfermedad moderada (evidencia de grado C, bajo nivel de certeza). La evidencia indica que se debe evitar la ketamina en individuos con presión intracraneal elevada y presión intraocular elevada (evidencia de grado C, bajo nivel de certeza).

- **Pregunta n.º 5: ¿Cuál es la evidencia para apoyar la ketamina no parenteral para el manejo del dolor agudo?**

Sobre la base de una revisión de estos estudios, llegamos a la conclusión de que el uso de ketamina intranasal es beneficioso para el tratamiento del dolor agudo, ya que proporciona no solo analgesia eficaz sino también amnesia y

sedación durante los procedimientos. Los escenarios particulares en los que se debe considerar incluyen individuos para los cuales el acceso de i.v. es difícil y los niños que se someten a procedimientos dolorosos (recomendación de grado C, nivel de certeza de bajo a moderado). Para la ketamina oral, la evidencia es menos sólida, pero los estudios pequeños y los casos clínicos anecdóticos sugieren que puede proporcionar un beneficio a corto plazo en algunos individuos con dolor agudo (recomendación de grado C, bajo nivel de certeza).

– Pregunta n.º 6: **¿Hay evidencia que respalde la analgesia con ketamina i.v. controlada por el paciente (ACP) para el dolor agudo?**

En general, llegamos a la conclusión de que la evidencia es limitada en beneficio de la ketamina administrada por i.v.-ACP como único analgésico para el dolor agudo o perioperatorio (recomendación de grado C, bajo nivel de certeza). Concluimos, sin embargo, que la evidencia moderada apoya el beneficio de la adición de ketamina a un régimen i.v.-ACP basado en opioides para el manejo del dolor agudo perioperatorio (recomendación de grado B, nivel de certeza moderado).

La dosis y el modo de uso de ketamina sugeridos en las presentes directrices difieren de los utilizados en el reciente estudio PODCAST, que utilizó un solo bolo de dosis altas de ketamina antes de la incisión en pacientes ancianos y encontró una mayor incidencia de delirio posoperatorio sin beneficio en términos de dolor (5). En contraste, los estudios con un tamaño de muestra mucho más pequeño donde se añadió ketamina en dosis bajas a los opioides postoperatorios muestran solo una pequeña disminución en la intensidad del dolor pero una reducción sustancial de opioides y efectos adversos relacionados como náuseas y vómitos postoperatorios (6). Ver dosificación en Tabla I.

En resumen, la ketamina reaparece como una herramienta útil en el campo de la medicina para el dolor perioperatorio, y la relación riesgo-beneficio en dosis bajas parece ser favorable en la mayoría de los pacientes. Por lo tanto, puede ser una estrategia valiosa para ayudar con varios aspectos de la actual crisis de opioides. La

ketamina puede tener un valor considerable en la reducción de las dosis de opioides perioperatorios, y podría reducir el uso a largo plazo después de la cirugía. Actualmente no hay evidencia que apoye esta última idea, y se necesitan con urgencia ensayos que evalúen si la administración de dosis bajas de ketamina u otras estrategias de ahorro de opioides tienen el potencial de mejorar los resultados a corto plazo y disminuir el número de personas que mantienen el uso o dependencia de opioides a largo plazo. En cuanto a la tendencia actual en el manejo del dolor perioperatorio, la ketamina tiene el potencial de convertirse en un pilar central tanto para reducir nuestra dependencia de los opioides parenterales como para acelerar la transición hacia un uso más generalizado de la analgesia perioperatoria multimodal.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no presentar ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen SP, Bathia A, Buvanendran A, *et al.* Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain 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: 521-546.
2. Wang L, Johnston B, Kaushal A, Cheng D, Zhu F, Martin J. Ketamine added to morphine or hydromorphone patient-controlled analgesia for acute postoperative pain in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Can J Anaesth.* 2016; 63: 311-325.
3. 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: 456-466.

4. Joshi GP, Kehlet H. PROSPECT Working Group. Guidelines for perioperative pain management: need for re-evaluation. *Br J Anaesth.* 2017; 119: 703-706.
5. 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. *Lancet* 2017; 390: 267-275.
6. 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: 383-403.

Tabla I. Dosis recomendada de ketamina parenteral en la práctica clínica (1,3)

RUTA ADMINISTRACIÓN	DOSIS HABITUAL	LATENCIA	DURACIÓN
INTRAVENOSA	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 1-4,5 mg/kg para la inducción de anestesia general. ➤ 1-6 mg/kg por hora para el mantenimiento de la anestesia. ➤ 0,5-2 mg/kg en infusión para pacientes ambulatorios o de 3 a 5 días con ingreso en estado de alerta para el dolor crónico (<i>es razonable comenzar la dosificación con una sola infusión ambulatoria a una dosis mínima de 80 mg que dure al menos 2 horas y volver a evaluar antes de iniciar tratamientos adicionales</i>). ➤ 0,2 a 0,75 mg/kg para analgesia de procedimientos, se puede repetir. ➤ 0,1 mg/kg para la dosis test i.v.; Infusión continua de 5 a 35 mg/h para el dolor traumático agudo o postoperatorio. ➤ 1-7 mg/dosis a demanda mezclada con opioides en la analgesia controlada por el paciente i.v.-ACP. 	30 seg	5-10 min tras bolo
INTRAMUSCULAR	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 2-4 veces la dosis i.v.; 5-10 mg/kg para anestesia quirúrgica. 	2-5 min	30-75 min

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 0,4-2 mg/kg para analgesia de procedimientos. ➤ 0,10 a 0,5 mg/kg dosis de bolo de para el tratamiento del dolor crónico. 		
SUBCUTÁNEA	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 0,10-0,6 mg/kg en bolo para tratamiento del dolor agudo. ➤ 0,1-1,2 mg/kg por hora para el dolor crónico. 	10-30 min	45-120 min

Prepublicación