

Ketamina Epidural para Analgesia Postoperatoria de Miembro Inferior

Julio Chora-Guardado¹. Héctor Cobos-Aguilar². Fernando Cantú-Flores³. Daniel Chora-De La Garza⁴.

¹Anestesiólogo Universidad de Monterrey. ²investigador Universidad de Monterrey

³Anestesiólogo Universidad de Monterrey. ⁴Anestesiólogo Universidad de Monterrey.

danielchora@hotmail.com

Resumen El objetivo del este estudio fue, demostrar que la ketamina epidural en infusión a dosis de 0.5mg/kg, más ropivacaína, tiene efectos analgésicos comparables a la infusión de fentanilo más ropivacaína por la misma vía, sin observar los efectos secundarios de la ketamina por vía sistémica. **Pacientes y métodos.** Se realizó un ensayo clínico, aleatorizado doble ciego, en 76 pacientes, asignados a dos grupos, el grupo uno recibió ropivacaína con ketamina 0.5mg/kg, en 100 ml de solución salina. El grupo dos recibió ropivacaína con fentanilo 500 µg, en 100 ml de solución salina. Pacientes programados para cirugía de reemplazo de rodilla o cadera y plastia de ligamento cruzado de rodilla. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, de entre 20 y 80 años de edad. Los participantes del estudio fueron aleatorizados a cualquiera de los dos grupos. La técnica de infusión continua fue a 2 ml/h. Se evaluó la intensidad del dolor mediante la escala numérica análoga del dolor, a las 2, 10, 18, 24, y 36 horas del postoperatorio. Se consideraron las dosis de rescate, y los efectos adversos. **Resultados.** La analgesia postoperatoria fue efectiva en ambos grupos ($P > 0.079$) y la analgesia de rescate fue similar en ambos grupos ($P > 0.788$). Mientras que los efectos secundarios fueron cefalea e hipotensión en el grupo uno y náusea, prurito y vómito en el grupo dos ($P < 0.019$). Un paciente presentó agitación postoperatoria. **Conclusión.** Ropivacaína con ketamina y/o con fentanilo fueron efectivas para aliviar el dolor postoperatorio, en cirugía de miembro inferior, sin los efectos secundarios de la ketamina por vía sistémica.

Palabras Claves: Ketamina, fentanilo, analgesia epidural.

Abstract

The aim of this study was to prove that epidural ketamine infusion at doses of 0.5mg/kg added with

ropivacaine, has analgesic effects comparable to the epidural infusion of 500 micrograms of fentanyl and ropivacaine, without having the side effects of ketamine systemically. **Patients and methods.** We performed a clinical trial, randomized double-blind study in 76 patients assigned to two groups, one group received ropivacaine with ketamine 0.5mg/kg in saline solution. Group two received ropivacaine with fentanyl 500 micrograms in saline solution. Patients scheduled for knee replacement surgery or hip and cruciate ligament plasty knee. The patients of both sexes, aged between 20 and 80 years old were included study participants were randomized to either group. The technique of continuous infusion was 2 ml/h in a total solution of 100 ml. We assessed pain intensity by numerical analog pain scale at 2, 10, 18, 24, and 36 hours postoperatively. We considered the rescue dose, and adverse effects. **Results.** Postoperative analgesia was effective in both groups ($P > 0.079$) and rescue analgesia was similar in both groups ($P > 0.788$). Side effects were headache and hypotension in group one and nausea, pruritus, and vomiting in group two ($P < 0.019$). One patient had postoperative agitation. **Conclusion.** Ropivacaine with ketamine and/or fentanyl were effective to relieve postoperative pain in lower limb surgery, without the side effects of systemic ketamine. **Key World.** Ketamine, fentanilo, epidural analgesia.

Introducción:

El primer uso clínico de la ketamina fue publicado hace más de 35 años. A partir de entonces se han realizado estudios clínicos y de laboratorio tratando de buscar y determinar los mecanismos de acción y la definición más apropiada de este agente anestésico, ante una serie de reacciones fisiológicas complejas a la lesión tisular o enfermedad llamado dolor postoperatorio.

Las señales de nocicepción son transmitidas al cuerno posterior de la médula espinal a través de las fibras aferentes que inducen el reflejo de retirada mediante la activación de motoneuronas del cuerno ventral de la médula espinal. La ketamina, de manera semejante a como lo hace la morfina, disminuye preferentemente las descargas generadas por nociceptores polimodales mecanosensibles demostrando que los receptores nerocinina-1 y NMDA median estos impulsos nociceptivos.^{1,3,6,7}

El dolor postoperatorio agudo es una reacción fisiológica compleja a la lesión tisular o enfermedad. Se trata de una manifestación de las reacciones autonómicas, psicológicas y conductuales que resultan de una experiencia molesta, sensorial y emocional indeseada.⁸ A menudo los pacientes perciben el dolor postoperatorio como uno de los aspectos más difíciles y estresantes del procedimiento quirúrgico. Todo paciente desea obtener una excelente calidad de la analgesia después de recibir un procedimiento quirúrgico, especialmente cuando se trata de cirugía mayor. Una buena analgesia, se define como aquella que tenga la potencia y eficacia suficiente para mantener al paciente sin dolor o con un dolor mínimo para contribuir de manera eficiente en la recuperación del paciente postoperado, con un nivel adecuado de satisfacción.¹⁰

El control del dolor en la cirugía de miembro inferior, principalmente en el reemplazo total de rodilla, cadera y plastía de ligamento cruzado anterior, es fundamental y los anestesiólogos buscan su efecto de manera continua; lo anterior para permitir una rápida recuperación ya que la movilización temprana de los pacientes, disminuye el riesgo de complicaciones y de estadía hospitalaria prolongada posterior a este tipo de cirugías, buscando mejorar los resultados y el bienestar de los pacientes.^{4,8,10,15}

Teóricamente la ketamina administrada por vía epidural produce analgesia postoperatoria por la interacción con los receptores opioides en los cordones espinales, los segmentos del canal espinal desde la base del cráneo hasta el hiato sacro, dentro del espacio epidural es susceptible de originar analgesia epidural. La acción sobre los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) así lo han demostrado. Cuando la ketamina se administra

por vía sistémica a dosis efectivas, también produce un efecto analgésico bien conocido, con algunos efectos colaterales no muy agradables como estimulación del sistema cardiovascular, por las concentraciones altas de catecolaminas y por inhibición en su recaptura.³ Hay indicios de que la ketamina a dosis bajas de 0.2 a 1 mg/kg, por vía epidural no incrementan la incidencia de efectos adversos.³

Según la literatura, en reportes previos, se ha estudiado la analgesia epidural con ketamina sin conservador o ketamina/bupivacaína, después de cirugía de cadera y fémur, reportando resultados de EVA de 5.45 y 1.5 a las 4 y 24 respectivamente. La ketamina tiene afinidad por cierto tipo de receptores bien identificados, y 30 minutos después de su aplicación epidural, la concentración media en el flujo cerebro espinal/plasma es de aproximadamente 40/0.5 respectivamente, lo cual nos muestra la farmacocinética del medicamento.⁸

El objetivo de este estudio es utilizar la ketamina epidural en infusión continua, en mezcla con un anestésico locales, y compararla contra el uso de fentanilo epidural en infusión continua con el mismo analgésico local, para la prevención del dolor posoperatorio en pacientes con cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla y plastia de ligamento cruzado anterior, y comparar los efectos adversos de ambos medicamentos.

Material y Métodos:

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, con una serie de 76 pacientes distribuidos en dos grupos de 38 pacientes cada uno, aleatorizados al grupo de acuerdo a un programa estadístico en línea en www.randomización.com. Al grupo uno se le administró analgesia epidural continua con ropivacaína al 0.75% más ketamina 0.5 mg/kg. El grupo dos recibió ropivacaína al 0.75% más fentanilo 500 µg, en solución fisiológica al 0.9%, en ambos casos la solución se administró a 2 ml/h. Las infusiones de analgesia fueron instaladas utilizando bomba de infusión continua "Homepump Eclipse C-Series Brochure" de 100ml. Y fueron preparadas por el personal de enfermería, previo entrenamiento para ello. La infusión de analgesia postquirúrgica se inició después de dos horas de la aplicación de la anestesia para cirugía.

Con el paciente en sala de operaciones se

monitorizó presión arterial no invasiva (PANI), presión arterial media, electrocardiograma (ECG) continuo en derivación II, saturación de oxígeno (SpO₂) valorado por medio de espectrofotometría, y posterior a esto se administró una carga de solución fisiológica y/o solución de Ringer lactato 500 ml, para prevenir hipotensión por efecto simpático del bloqueo epidural.

El bloqueo epidural para el procedimiento quirúrgico fue con una mezcla de 112.5 mg de ropivacaína al 0.75% y 100 mg de lidocaína con epinefrina, y colocación de catéter peridural.

Los pacientes ingresaron al estudio con patología de miembro inferior por parte de traumatología y ortopedia, los cuales fueron llevados a cirugía para reemplazo total o parcial de rodilla, cadera y plastia de ligamento cruzado anterior de rodilla, los cuales ingresaron por muestreo de cuotas de abril del 2011 hasta el día 30 de marzo del 2012 en el hospital Clínica Nova y Christus Muguerza Alta Especialidad.

Posterior a la valoración y autorización del comité de Ética de ambos hospitales, se incluyeron todos los pacientes que previamente firmaron el consentimiento informado del procedimiento a realizar por parte de anestesiología, un estado físico según los criterios ASA I –II y que su peso corporal no sobrepasara el Índice de masa corporal (IMC) de obesidad grado I (30-34.9).

Se excluyeron todos los pacientes con trastornos neurológicos y/o psiquiátricos, con farmacodependencia, inestabilidad hemodinámica o coagulopatías, enfermedad general descompensada, con infección dérmica en el sitio de punción y pacientes que no aceptaron el procedimiento anestésico además de los que no cumplieron con el índice de masa corporal estipulado en los criterios de inclusión.

El análisis y valoración del dolor se realizó en base a la Escala Numérica Análoga. El paciente refirió la intensidad de dolor con base en la escala, al momento de la valoración en el departamento de cuidados postoperatorios y por personal del área de hospitalización, donde 1 fue ausencia de dolor y 10 el dolor más intenso. Se valoró por parte del mismo staff de enfermería de anestesiología a la 2^a, 10, 18, 24, y 36 horas del postoperatorio.

El ketorolaco 30 mg vía intravenosa fue utilizado como medicamento de rescate, para yugular el dolor, en pacientes que refirieron dolor moderado o

ENA de 5 o mayor.

Se interrogó mediante pregunta expresa al paciente por parte del staff de enfermería, la presencia de los efectos adversos como prurito, náuseas, vómito, hipotensión, depresión respiratoria y alucinaciones.

El análisis estadístico de los datos se hizo con T de Student pareada, para la diferencia de medias de las características generales de los dos grupos; Chi cuadrada para reconocer la paridad de la misma y la diferencia entre los dos grupos teniendo cada una su intervalo de confianza del 95%.

Resultados

Los datos demográficos se presentan en la tabla 1. No hubo diferencias significativas en relación a edad, peso, Índice de Masa Corporal, ASA y tipo de cirugía. ($p > 0.05$), se presentan los intervalos de confianza. Con respecto al ASA se encontró que el 48.7% de la muestra presentó ASA I y un 51.3% fueron ASA II. La tabla 2 muestra la Escala Visual Análoga como medida de cuantificación de la intensidad del dolor en los diferentes momentos de medición. No hubo diferencias entre los periodos de medición del dolor, y el riesgo relativo fue igual o mayor a uno en todos los casos. En los cinco grupos ENA presentó un promedio menor de 5. La tabla 4 se refiere a los efectos secundarios, hipotensión y cefalea en dos pacientes en el grupo uno. Mientras que en el grupo dos se encontraron 14 pacientes con efectos adversos, tres pacientes presentaron náusea, dos pacientes vómito y en ocho pacientes se observó prurito ($P < 0.019$). Un paciente presentó agitación postoperatoria. Las dosis de rescate y el promedio de ketorolaco en mg, fueron similares en ambos grupos ($P > 0.0788$). La tabla 3 muestra el resultado a la pregunta directa al paciente, sobre cómo fue su experiencia al dolor durante su estancia en el hospital, la respuesta fue de 7.9% para el grupo uno y el 10.5%, lo calificaron como ineficiente ($p = 0.3341$). El tiempo de mayor consumo de medicamento de rescate con EVA $>$ de 5, ocurrió entre las 18 y las 24 horas del postoperatorio. El NNT corrobora lo encontrado en el valor de P, y el riesgo relativo representa la poca posibilidad de encontrar un efecto adverso en el grupo de ketamina.

Discusión

La cirugía mayor ortopédica es una de las especialidades con mayores índices de dolor en el paciente postoperado, por lo que requiere de sistemas de analgesia intensos, modernos, y efectivos con mínimos efectos secundarios. El tratamiento del dolor es un derecho básico humanitario, al cual los anestesiólogos tenemos la obligación de controlar, independientemente de la edad del afectado, permitiendo una mejor recuperación postoperatoria.

Los efectos antinociceptivos de la ketamina fueron demostrados desde hace varios años por Weir y colaboradores, posteriormente se combinó ketamina con un anestésico local, tratando de encontrar una mejor acción analgésica por efecto sumatorio, es decir que el mecanismo de acción de cada uno de ellos proporciona analgesia por diferentes mecanismos, y su principio descansa en los pilares de la analgesia multimodal. En este estudio ambas técnicas fueron eficientes para controlar el dolor postoperatorio. La analgesia producida por ketamina peridural ha sido motivo de serias discusiones, algunos autores han encontrado que ketamina sola por vía epidural es segura y efectiva para proporcionar analgesia selectiva, mientras que otros autores la ponen en duda^{17,18}. Lo cierto es que la ketamina al actuar sobre sus receptores NMDA inhibe la hiperalgesia causada por el daño tisular quirúrgico y no quirúrgico, es decir bloquea el dolor en diferentes puntos de la medula espinal. Una de las desventajas observadas con la ketamina vía epidural son los efectos psicomiméticos, sin embargo parece ser que las dosis elevadas de ketamina epidural tienen mayores posibilidades de mostrar mayores efectos psicomiméticos iguales a los observados por la vía endovenosa, no así, cuando se administran dosis bajas, o bien cuando el paciente no ha recibido previamente alguna benzodiacepina en el transanestésico o en la medicación anestésica. En nuestro estudio los pacientes recibieron sedación durante la cirugía, y se usaron bajas dosis de ketamina peridural, por lo que no se observaron los efectos psicomiméticos

de ketamina vistos por vía sistémica que se le atribuyen. Dado que la ketamina tiene una alta liposolubilidad, es posible que exista una rápida absorción del medicamento desde el espacio extradural al líquido cefalorraquídeo y finalmente al plasma, y esto produzca una vida media mayor, que la ketamina administrada endovenosamente, con efectos analgésicos sistémicos. Como las dosis de rescate en ambos grupos fueron muy similares, nos habla de una acción analgésica duradera posiblemente de origen sistémico, porque así lo hacen los opioides administrados en infusiones epidurales. La dosis diaria utilizada con esta técnica es muy baja apenas a dosis subanestésicas suficiente para producir un bloqueo sensorial, el cual se ve reforzado por el anestésico local tipo ropivacaína, lo cual garantiza la ausencia de depresión respiratoria, principalmente en el paciente con factores de riesgo para depresión respiratoria.

Falta por determinar los niveles de ketamina en líquido cefalorraquídeo y en plasma simultáneamente, para analizar si la analgesia es metamérica o sistémica¹⁹. Lo cual explicaría la analgesia de larga duración.

Los efectos secundarios predominantes se explican por el carácter estimulante nauseoso propio de los fentanilos, sobre la zona quimiorreceptora de gatillo, la incidencia de náusea y vómito asociados a opioides epidurales oscila entre 10 y 29%, en comparación a ellos nuestro estudio mostró un 13%, cifra considerablemente menor. La presencia de prurito se explica por la acción directa que existe de los fentanilos sobre el receptor opioide, por la liberación de histamina, sin embargo no se observó caída brusca e importante de la tensión arterial, secundaria a la liberación de esta sustancia.

Finalmente no observamos algún tipo de deterioro o déficit neurológico a corto plazo, que sería el efecto secundario más temible, especialmente si contienen algún tipo de conservador. Una limitante importante del presente estudio, es la falta de metodología para demostrar una posible neurotoxicidad por ketamina, tanto a corto como a

largo plazo, en virtud de que la mielopatía espinal, no puede descartarse totalmente a dosis grandes por vía espinal, sin embargo no se han encontrado signos de neurotoxicidad en humanos, ni en

exámenes microscópico en estudios de animales con ketamina epidural sin conservadores²⁰.

Tabla 1: datos demograficos

Variables	Grupo Uno (38)	Grupo Dos (38)	Valor de p	IC 95%
Masculino/Femenino	26/12	19/19	0.102	
Edad	53	53	0.997	(51.7-54.2)
Peso (kg)	79.1	79	0.95	(78.3-79.9)
Talla (cm)	169	168.9	0.932	(168.3-169.5)
IMC Kg/cm2	27.8	27.9	0.998	(27.7-28.1)
ASA 1/11	19/19	18/20	0.818	
Plastia	18	15	0.488	
Reemplazo Rodilla	13	17	0.348	
Reemplazo Cadera	7	6	0.761	

Tabla 2: Escala Visual Análoga

Variables	Riesgo Relativo	IC 95%	Valor P
ENA 2hrs	1	(.481 - 2.080)	1
ENA 10Hrs	0.931	(.544 - 1.595)	0.795
ENA 18hrs	0.67	(.403 - 1.114)	0.123
ENA 24hrs	0.797	(.490 - 1.298)	0.362
ENA 36hrs	0.931	(.544 - 1.595)	0.795
Dosis Rescate	0.925	(.527 - 1.625)	0.788
Valoración Subjetiva de dolor (egresar)	0.762	(435 - 1.334)	0.341
Efectos Adversos	0.208	(.056 - .774)	0.019

Tabla 3: Eficiencia de la Analgesia

	Buena	Regular	Ineficiente
Ketamina	29 (76.3%)	6 (15.8%)	3 (7.9%)
Fentanilo	25 (65.8%)	9 (23.7%)	4 (10.5%)
Valor P	.3341		

Tabla 4: Dosis de rescate y efectos adversos

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor de p
Dosis de rescate con Ketorolaco. Pacientes/dosis	16/2	15/2	0.0788
Promedio en mg dosis de rescate Ketorolaco.	49	51	0.0788
Pacientes que utilizaron rescates (%)	36.7%	34.2%	
Efectos adversos			
Cefalea e hipotensión (no. Pacientes)	2	0	0.019
Nausea	0	3	0.019
Vómito	0	2	
Prurito	0	8	
Riesgo Relativo			0.208
IC 95%			(0.056 -0 .774)
NNT			2.1

Conclusiones:

La adición de dosis baja de ketamina a los anestésicos locales tipo ropivacaína bajo un régimen multimodal, proporciona una analgesia postoperatoria suficiente, semejante a la infusión de fentanil epidural, sin la posibilidad de depresión

respiratoria de los opioides. Se requieren de otros estudios para mostrar posibles cambios a la estructura nerviosa central, alteraciones sensitivas, o déficit motores a corto y largo plazo.

Bibliografía

1. Balachundhar S, Kathirvel S, Dilip KP, Sennaraj B, Preoperative epidural ketamine in combination with morphine does not have a clinically relevant Intra- and postoperative opioid-sparing effect. *Anesth Analg* 2001;93:1321-1326.
2. González-Pérez SF, Ketamina epidural en cirugía de hemiabdomen inferior, *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2006;3:145-150.
3. Rocha-Lauretti G. Usos clínicos de la S(+)-ketamina en anestesia regional. *Anesth Analg* 2008;66:66-70.
4. Weir PS, Fee JPH. Double blind comparison of extradural block with three bupivacaine-ketamine mixtures in knee arthroplasty. *British Journal of Anesthesia* 1998;80:299-301.
5. Nergiz Kucuk, Mehmet Kizilkaya, Tokdemir M, Preoperative epidural ketamine does not have a postoperative opioid Sparing Effect. *Anesth Analg* 1998;87:1034-1036.
6. Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, et al. Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994;78:205-209.
7. Unlugenc H, Ozalevli M, Gunes Y., A double-blind comparison of intrathecal S(+) ketamine and fentanyl combined with bupivacaine 0.5% for cesarean delivery. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:1018-1024.
8. Rivera-Ordóñez A, Rivera-Flores J, Analgesia postoperatoria vía epidural: ketamina + bupivacaína vs bupivacaína en cirugía de cadera y fémur, *Revista Mexicana de Anestesiología* 2005;28:14-19.
9. Brock- Utne JG, Rubin J, Mankowitz E. Epidural ketamine for postoperative analgesia. *Can Anaesth Soc J* 1996;33:16-21.
10. Chia YY, Liu K, Liu YC, Chang HC. Adding ketamine in a multinodal patient controlled epidural regimen reduces postoperative pain and analgesic consumption. *Anaesthesia and analgesic consumption. Anesth Analg* 1998;86:1245-1249.
11. Benítez Tang S, Díaz Mendiondo M, Pérez Delgado Y, Clorhidrato de ketamina por vía epidural, su validación como analgésico durante el postoperatorio de las histerectomías abdominales, ensayo Clínico, *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación* 2004;3:26-31.
12. Beltratti DPC, Trompeo AC, The epidural and intrathecal administration of ketamine. *Curr Rev Pain* 1999;3:458-472.
13. Finck A, Ngai S. A possible mechanism of Ketamine induced analgesia. *Anesthesiology* 1982;56:291-297.
14. Teixeira A, TSA, Fernandez M, Fernandes M, Saraiva R, Analgesia peridural continua: análisis de la eficacia, efectos adversos y factores de riesgo para ocurrencia de complicaciones, *Rev. Bras Anesthesiol* 2004;54:
15. Kopacz J, Sharrock NE, Allen HW - A comparison of levobupivacaine 0.125%, fentanyl 4 µg/ml, or their combination for patient-controlled epidural analgesia after major orthopedic surgery. *Anesth Analg* 1999;89:1497-1503.
16. Rodríguez V, Ordaz M, Roiz Hernández, J. Huazano García, F, Muestreo y tamaño de muestra: Una guía práctica para personal de salud que realiza investigación 2002, e-book.net.
17. Naguib M, Adu-Gyamfi Y, Absood GH, Farag H, Gyasi HK. Epidural ketamine for postoperative analgesia. *Canadian Anesthesia Society Journal* 1986;33:819-822.
18. Ravat F, Dorne R, Baechle JP, Beaulaton A, Lenoir B, Leroy P, Palmer B, Epidural ketamina or morphine for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1987;66:819-822.
19. Pedraz JL. Calvo MB, Gascon AR, Hernández R, C-Torres M, Dominguez-Gil A. Pharmacokinetics and distribution of ketamine after extradural administrations to dogs. *British Journal of Anaesthesia* 1991;67:310-316.
20. Brock-Utne JG, Kallichurum S, Mankowitz E, Intrathecal ketamine with preservative-histological effects on spinal nerve root of baboons *S Afr Med J* 1981;61:440-441.