

CLORHIDRATO DE KETAMINA POR VIA EPIDURAL, SU VALIDACION COMO ANALGESICO DURANTE EL POSTOPERATORIO DE LAS HISTERECTOMIAS ABDOMINALES. ENSAYO CLÍNICO

Dres. Som My Benítez Tang*, Miosotis Diaz Mendiondo†, Yanet Pérez Delgado‡.

Resumen: Introducción: La ketamina a dosis subanestésicas inhibe los receptores para el N- metil-D- aspartato, los que median analgesia, anestesia y neurotoxicidad; se han realizado investigaciones sobre la posibilidad de lograr analgesia mediante la administración de bajas dosis de la droga por vía peridural. Objetivo: Demostrar la eficacia del clorhidrato de ketamina por vía peridural, como analgésico postoperatorio en la cirugía ginecológica. Material y Método: Se realizó un ensayo clínico aleatorizado y prospectivo, en una muestra de 68 pacientes, operadas de histerectomía total abdominal, se conformó un grupo control tratado con (NaCL 0.9%), un grupo al que se le administró (morfina) y 4 grupos tratados con (ketamina a bajas dosis). Resultados: Con dosis de 20 y 25 mg la ketamina brinda analgesia adecuada, por un período de 4 a 6 horas, en dosis mayores aparecen efectos indeseables; la morfina proporciona una analgesia por encima de las 6 horas después de la primera dosis. Conclusiones: La ketamina por vía peridural es menos efectiva que la morfina al comparar la duración de la analgesia, las dosis mayores de 25 mg se asociaron con la aparición de efectos indeseables sin mejorar la calidad analgésica, sin embargo es una alternativa útil ya que permitiría disminuir las dosis de morfina si se combinan ambas drogas. Palabras Claves: ketamina, vía peridural, analgesia postoperatoria

INTRODUCCIÓN:

El postoperatorio es un período al que temen los pacientes, incluso pueden rechazar la intervención quirúrgica por el dolor sufrido en experiencias anteriores^{1,2}.

La administración de opioides ha sido la piedra angular en el tratamiento del dolor, las vías para su administración múltiples, sin embargo, a causa de efectos indeseables como la depresión respiratoria tardía, las náuseas, los vómitos, el prurito y la retención urinaria, se promueve la búsqueda de otras alternativas analgésicas³. Las pacientes que son intervenidas

quirúrgicamente por afecciones ginecológicas, ameritan nuestra mayor atención en la prevención del dolor postoperatorio. Una de las técnicas más empleadas, es la colocación de un catéter en el espacio peridural, con el objetivo de lograr analgesia intra y postoperatoria⁴.

Actualmente existen investigaciones que muestran la utilidad del clorhidrato de ketamina administrado en el espacio peridural, se basan en nuevas teorías sobre el papel del receptor para el N-metil-D-aspartato (NMDA) implicado en la analgesia, anestesia, neurotoxicidad y la "memoria del dolor" a nivel espinal y el

* Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación. Categoría Docente: instructora. Hospital "Hermanos Ameijeiras".

† Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación. Hospital "Hermanos Ameijeiras".

‡ Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación. Instituto de Nefrología.

bloqueo que provoca el fármaco a dosis subanestésicas de dicho receptor^{5,6}. A bajas dosis, presenta un comportamiento farmacodinámico totalmente diferente^{7,8}. El componente espinal de la analgesia inducida por la ketamina, se relaciona con una reducción de las respuestas excitatorias e inhibitorias producidas por estímulos perjudiciales y un descenso de la actividad normal espontánea de las neuronas de amplio rango dinámico del asta dorsal².

Basándonos en el conocimiento de estos mecanismos de acción, decidimos realizar una investigación en la cual determinamos la eficacia analgésica diferentes dosis de ketamina administrada por vía peridural, como alternativa al empleo de morfina, en pacientes tratadas quirúrgicamente por presentar fibromas uterinos.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una investigación tipo ensayo clínico a doble ciegas, de una serie de 68 pacientes portadoras de fibromas uterinos, las cuales se trataron quirúrgicamente de forma electiva en el período 2002-2003, en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Se incluyeron a las enfermas cuyo peso corporal no sobrepasó en más de 10 % su peso ideal, en edades comprendidas entre los 35 y los 50 años, con un estado físico según los criterios de la ASA clase I-II, portadoras de fibromas uterinos, tratadas quirúrgicamente de forma electiva y que accedieron a la colocación de un catéter peridural para la administración de los fármacos analizados.

Los criterios de exclusión incluyeron a las pacientes que después de informarles sobre el estudio se negaron a formar parte del mismo, las alérgicas a los fármacos empleados en la investigación, portadoras de enfermedades neuropsiquiátricas o cualquier otro tipo de contraindicación absoluta o relativa para la colocación de un catéter peridural. Los criterios de salida abarcaron las complicaciones inherentes al acto anestésico-quirúrgico que interfirieron en la correcta obtención de los datos.

Las 68 pacientes fueron distribuidas aleatoriamente en 6 grupos, el proceso de aleatorización comenzó con la elaboración de una tabla de asignación, la cual se encontraba en poder de la secretaria del servicio de anestesiología y a la que no tuvieron acceso los investigadores durante todo el período que duró el estudio; se conformó un grupo control al que se le administró NaCl 0.9%, 4 grupos a los que se les administraron diferentes dosis de ketamina peridural en orden creciente y un grupo tratado con morfina peridural en dosis única Tabla #1. El medicamento peridural fue informado al médico de asistencia, el cual no formó parte de la investigación. Esto se produjo faltando una hora para finalizar la intervención quirúrgica, mediante una llamada telefónica que realizó a la secretaria. Inmediatamente éste preparó el medicamento en una jeringuilla de 10 ml, completando siempre dicho volumen. El medicamento que se utilizó fue el correspondiente para ese día y ese paciente según la tabla de asignación.

Tabla 1. Los grupos según el número de pacientes, la droga empleada en cada uno y la dosis.

GRUPO	MEDICAMENTO)	DOSIS
1 (n=9)	Solución salina 0,9%	10 ml
2 (n=12)	Ketamina 1%	10 mg=1cc + 9 ml de solución salina 0,9%.
3 (n=12)	Ketamina 1%	15 mg= 1,5cc + 8,5 ml de solución salina 0,9%.
4 (n=10)	Ketamina 1%	20 mg= 2cc + 8 ml de solución salina 0,9%.
5 (n=8)	Ketamina 1%	25 mg= 2,5 cc + 7,5 ml de solución salina 0,9%.
6 (n=17)	Morfina liofilizada (2 mg)	2 mg en 10 cc de solución salina 0,9%.

Fuente: Tabla de aleatorización

Aunque inicialmente se pretendió analizar 6 grupos, cada uno de 15 pacientes, a medida que avanzó la investigación fue necesario excluir a varias de ellas en las que se presentaron circunstancias previstas en los criterios de salida, que provocaron un cambio de actitud con respecto a la conducta anestésica y que por ende introduciría cierto sesgo en el análisis homogéneo que pretendíamos, por tales motivos los grupos finalmente quedaron conformados como se describe en la tabla anterior.

Una vez en el quirófano se les colocó un catéter epidural a nivel del espacio L3-L4; se seleccionó la técnica anestésica general inhalatoria mediante el empleo de (halotano)-O2-N2O. Se monitorizó la frecuencia cardiaca (FC), la tensión arterial no invasiva (TA), la electrocardiografía (ECG) y la pulsioximetría. Al cerrar el peritoneo se administró la dosis del analgésico o la solución salina al 0,9% (grupo control), según la tabla de aleatorización. Se evaluó la presencia de dolor de manera dicotómica en el postoperatorio y la duración de

la analgesia se conceptualizó como el tiempo transcurrido entre la administración de la droga y la primera dosis de analgésico necesitada por la paciente en las primeras 24 horas. Los datos fueron recogidos por los investigadores en el postoperatorio.

El método estadístico, para las variables cuantitativas, empleó la prueba de comparación de medias en muestras independientes (t de Student) y para aquellas variables de tipo cualitativas se empleó la prueba de Chi-cuadrado de homogeneidad, fijándose en todos los casos un valor alfa = 0.05. Se elaboró una base de datos en FoxPro para Windows versión 2.6, la cual nos facilitó el procesamiento de la información. Para el cálculo de la media aritmética, la desviación estándar y los porcentajes nos apoyamos en el paquete estadístico SPSS para Windows versión 10.0 y para la elaboración de tablas, gráficos y el informe final empleamos el procesador de textos Microsoft Word 2000.

RESULTADOS

Tabla 2. Características de los grupos y duración de la anestesia.

Grupos	Edad (años)	Peso (kg)	Duración de la anestesia quirúrgica (min)
1 (n=9)	41.8 ± 8.76	55.4 ± 6.60	164 ± 26.5
2 (n=12)	38.8 ± 7.86	54.7 ± 6.27	152 ± 30.7
3 (n=12)	40.7 ± 7.01	54.9 ± 7.69	143 ± 36.5
4 (n=10)	43.8 ± 7.47	50.6 ± 5.50	152 ± 38.6
5 (n=8)	41.0 ± 7.71	52.5 ± 6.30	153 ± 36.7
6 (n=17)	40.4 ± 9.82	52.4 ± 5.90	154 ± 36.7

Fuente: Modelo de recolección de datos.

Tabla 3. Caracterización del dolor postoperatorio.

Grupos de pacientes.	Número de pacientes con dolor. Postoperatorio.							
	A la hora		De 2 a 4 horas		De 4 a 6 horas		> 6 horas	
	#	%	#	%	#	%	#	%
1	9	100%	0	0	0	0	0	0
2	12	100%	0	0	0	0	0	0
3	12	100%	0	0	0	0	0	0
4	0	0	2	20%	8	80%	0	0
5	0	0	1	12.5%	7	87.5%	0	0
6	0	0	3	17.65%	14	82.35%	0	0

Fuente: Planilla de vaciamiento de datos. Base de datos.

El comportamiento hemodinámico en las pacientes, durante el postoperatorio se presentó de forma variable. Los grupos 1, 2 y 3 mantuvieron una TAM por encima de 100 mm Hg como promedio, probablemente como expresión del dolor y la respuesta simpática que éste desencadena. Igual comportamiento presentó la frecuencia cardiaca al mostrar

valores más elevados en los tres grupos. Contrariamente en los grupos 4, 5 y 6, tanto la TAM como la FC se mantuvieron sin modificarse, lo que corrobora que los medicamentos empleados a estas dosis no producen trastornos hemodinámicos (taquicardia e hipertensión), correspondiéndose con lo planteado en la literatura revisada (19).

Tabla 6. Efectos adversos.

Efectos adversos.	Control		Ketamina		Morfina	
	#	%	#	%	#	%
Náuseas y vómitos.	2	22%	3	7.14%	7	41.18%
Prurito.	0	0	0	0	8	47.06%
Alucinaciones.	0	0	1	2.3 %	0	0
nistagmo	0	0	1	2.3 %	0	0

Fuente: Base de datos.

DISCUSIÓN

La experiencia práctica revela lo útil de la administración de opioides, en particular el sulfato de morfina por vía epidural en el control del dolor postoperatorio, para intervenciones quirúrgicas abdominales. Esto lo confirman estudios realizados por Cousins y Brindenbaugh¹⁰, así como los realizados por Bromage, Camporesi y Durant¹¹. Sin embargo se ha demostrado por Gustafsson, Schildt y Jacobsen¹² y

Yaksh y Rudy¹³ que no todos los efectos obtenidos como consecuencia de esta administración son deseables; la depresión respiratoria tardía, las náuseas y vómitos, el prurito y la retención urinaria son complicaciones que podemos encontrar.

Los ensayos publicados establecieron las bases para considerar la posibilidad de emplear otros agentes que sustituyeran o coadyuvaran a la acción de la morfina y así atenuar sus efectos adversos. El clorhidrato de Ketamina ha resultado ser una opción válida¹⁴. Así en 1995 Islas y colaboradores² publicaron que la administración de ketamina (4 mg) epidural, es efectiva para el control del dolor postoperatorio. Los casos presentados por este autor se referían a procedimientos de hemiabdomen inferior, al igual que los incluidos en nuestra investigación, aunque no coincidimos en la dosis administrada. Yanli y Eren¹⁵ también consideraron que las dosis eran bajas y demostraron que podía adicionarse a una mezcla de anestésicos locales, 25 mg de ketamina, en un estudio a doble ciegas, sin que se produjeran alteraciones en los parámetros hemodinámicos, así como otros efectos indeseables que hicieran abandonar la investigación.

El tiempo transcurrido tras la administración de la morfina epidural y la aparición del dolor en los pacientes fue mayor (≥ 6 hrs) que el transcurrido tras el empleo del clorhidrato de ketamina. La analgesia lograda con éste último fue adecuada y concordamos con las conclusiones de Yanli y Eren¹⁵, cuando reafirmó que dosis entre 20 y 25 mg garantizaban una buena analgesia por un

periodo menor a 6h. Brock-Utne, Rubin y Mankowitz¹⁶ describieron que la ketamina epidural en dosis superiores a 50 mg no provee de mayor calidad en la analgesia postoperatoria y sí aparecen importantes efectos adversos, fundamentalmente alteraciones hemodinámicas y alucinaciones.

En la investigación, los efectos indeseables tras la administración de morfina, estuvieron dados por náuseas y prurito ligero, se podrían reducir incluso tras la combinación del opioide con la ketamina, al disminuir la dosis necesaria del mismo, según hallazgos publicados por otros investigadores¹⁷. Sin embargo, en contraposición con lo reportado por Tomemori, Komatsu, Urabe, Seo y Mori¹⁸ y por Errando et al¹⁹, en cuanto a la presencia de reacciones indeseables, después del uso del clorhidrato de ketamina por esta vía, en la investigación no encontramos modificaciones relevantes de las variables hemodinámicas, ni complicaciones inherentes a su empleo que obligaran a detener el estudio.

A pesar de que hipotéticamente se esperaban obtener mejores resultados con respecto a la eficacia clínica del clorhidrato de ketamina, esta no deja de constituir una alternativa analgésica interesante pues los resultados fueron halagüeños, reafirmando una vez más que la morfina continúa teniendo un papel primordial en el control y alivio del dolor postoperatorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Koining H, Marhofer P, Krenne C. Analgesic effects of caudal and intramuscular S(+)-ketamine in children. *Anesthesiology*, October 2000; 99(4): 976-980.
2. Islas J, Astorga J, Laredo m. Epidural Ketamine for postoperative pain. *Anesth Analg* 1995; 61:1161-2.
3. Subramaniam K, Subramaniam B, Pawar DK, Kumar L. Evaluation of safety and efficacy of epidural ketamine combined with morphine for postoperative analgesia

- after major upper abdominal surgery. *J Clin Anesth* 2001; 13: 339-44.
4. Beltratti DPC, Trompeo AC, Di Sntos. The epidural and intrathecal administration of ketamine. *Curr Rev Pain* 1999; 3: 458-472.
 5. Il-Ok Lee, In Ho Lee. Comparison of antinociceptive effect of pre-versus posttreatment with intrathecal ketamine in rat. *Can J Anesth* 2003; 50: 5AA.
 6. Rubin J, Mancowitz E, Brock-Utne JG, Downing JW. Ketamine and postoperative pain. *S Afr Med J* 2001; 61:441-2.
 7. Fratta W, Casu M, Balestrieri A, Loviselli A, Biggio G, Gessa GL. Failure of ketamine to interact with opiate receptors. *Eur J Pharmacol* 2001; 61:389-91.
 8. Marshall BE, Wollman H. General Anesthetics. In: Goodman LS, Gilman A, eds. *Pharmacological basis of therapeutics*. New York: Macmillan, 2000:297.
 9. Smith DJ, Pekoe GM, Martin LL, Coalgate B. The interaction of PO: ketamine with opiate receptor. *Life Sci* 2002; 26:789-95.
 10. Cousins MJ, Brindenbaugh T. Neuroblockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain, 2nd Edition. Lippincott, 1992.
 11. Bromage PR, Camporesi EM, Durant PAG. Rostral spread of epidural morphine. *Anesthesiology* 1990; 56:431-6.
 12. Gustafsson LC, Schildt B, Jacobsen K. Adverse effects of extradural and intratecal opiates. *Br J Anaesth* 1992; 54: 479-86.
 13. Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a directed Spinal action of Narcotics. *Science* 2000; 92: 1357-8.
 14. El-KhaTeeb OE, Ragab A, Metwalli M, Hassan HA. Assessment of epidural ketamine for relief of pain following vaginal and lower abdominal surgery. En: Domino EF, ed. *Status of ketamine in anesthesiology*. Ann Arbor. NPP Books, 1999; 411-418.
 15. Yanli Y, Eren A. The effect of extradural ketamine on onset time and sensory block in extradural anaesthesia bupivacaína. *Anaesthesia* 1999; 51:84-86.
 16. Brock- Utne JG, Rubin J, Mankowitz E. Epidural ketamine for postoperative analgesia. *Can Anaesth Soc J* 1996; 33: 16-21.
 17. Yang CY, Wong CS, Chang JY, Ho ST. Epidural ketamine reduces morphine requirements in patients with acute abdominal pain. *Can J Anaesth* 1996; 43: 379-383.
 18. Tomemori N, Komatsu T, Urabe N, Seo N, Mori K. Activation of of the supraspinal pain inhibition system by ketamine hydrochloride. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 25: 355-9.
 19. Errando CL, Gil F, Gimeno O, Minguez A, Moliner S, Sifre C, Valia JC, Boils P. Subarachnoid ketamine in swine. II. Pathological findings. *Int Monitor Reg Anaesth* 1998; 8:A13.